POUR LA SCIENCE
Édition française de Scientific American
HORS-SÉRIE

M 01930 - 99H - F: 7,90 € - RD

Mai-Juin 2018
N° 99

HORS-SÉRIE POUR LA SCIENCE



PSYCHOLOGIE
LE CANCER SE JOUE AUSSI DANS LA TÊTE

DÉPISTAGE
LE RISQUE DU DIAGNOSTIC PRÉCOCE

TUMEURS
LE RÔLE CLÉ DES CELLULES SOUCHES

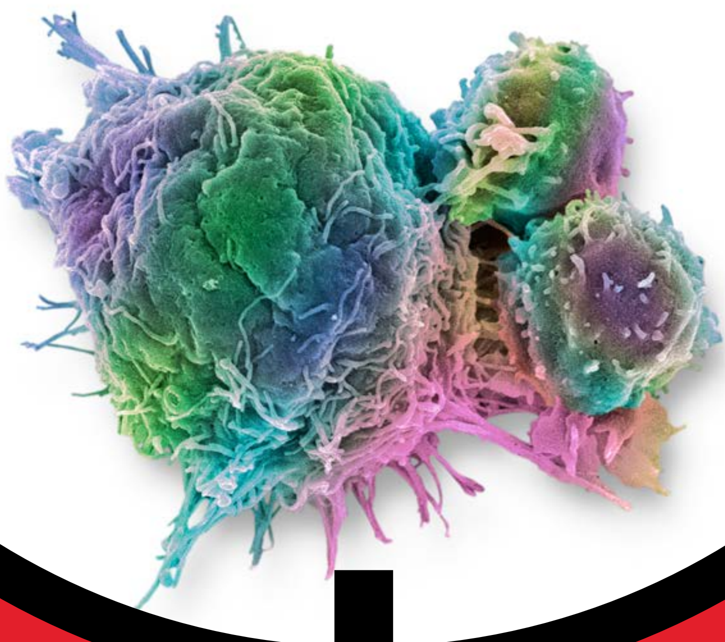
ÉVOLUTION
LE CANCER SELON DARWIN

GRAND TÉMOIN
HUGUES DE THÉ

Vaccins, microbiote, immunothérapie, épithérapie…

CANCER

L'ARSENAL DES NOUVELLES THÉRAPIES



BEL: 9,40 € – CAN: 13,20 CAD – DOM/S: 9,40 € – ESP: 8,95 € – GR: 8,95 € – LUX: 8,95 € – MAR: 105 MAD – TOM/A: 2400 XPF – TOM/S: 1320 XPF – PORT. CONT.: 8,90 € – CH: 17,10 CHF



ÉDITORIAL



LOÏC MANGIN
Rédacteur en chef adjoint

Multiplier les points de vue

Selon le dernier baromètre publié par Santé Publique France, qui dépend du ministère de la Santé, le cancer est aux yeux des Français la maladie la plus grave (loin devant le sida et les maladies cardiovasculaires). La moitié des personnes interrogées l'associent à la mort et à des traitements lourds aux effets secondaires importants. Qui plus est, le cancer n'épargnerait personne. Pourquoi une telle frayeur?

Une des raisons tient sans doute à l'apparente impuissance de la médecine à venir à bout de cette maladie. Les plans Cancer se sont succédé, l'investissement financier est massif, le nombre de chercheurs impliqués très élevé… et pourtant, le cancer reste une des principales causes de mortalité.

Le tableau n'est néanmoins pas aussi sombre qu'on le croit. De fait, des progrès incontestables ont été accomplis dans les traitements et, pour certains, on peut même parler de révolutions thérapeutiques, par exemple dans le cas de leucémies particulières. On estime qu'aujourd'hui, on guérit en moyenne un cancer sur deux, contre un sur cinq à la fin des années 1940.

Cela reste très insuffisant. Le temps est donc venu de regarder le cancer sous des angles inédits, de sortir du cadre du «tout génétique» pour identifier d'autres mécanismes à l'œuvre dans le déclenchement et le développement des tumeurs. Les articles de ce *Hors-Série* confirment le bien-fondé de cette démarche: plusieurs nouvelles pistes thérapeutiques prometteuses sont au rendez-vous.

POUR LA SCIENCE HORS-SÉRIE
Édition française de Scientific American

www.pourlascience.fr
170 bis boulevard du Montparnasse – 75014 Paris
Tél. 01 55 42 84 00

GROUPE POUR LA SCIENCE
Directrice des rédactions: Cécile Lestienne

HORS-SÉRIE POUR LA SCIENCE
Rédacteur en chef adjoint: Loïc Mangin
Maquettiste: Ingrid Leroy

POUR LA SCIENCE
Rédacteur en chef: Maurice Mashaal
Rédactrice en chef adjointe: Marie-Neige Cordonnier
Rédacteurs: François Savatier, Sean Bailly

Développement numérique: Philippe Ribeau-Gésippe
Community manager: Jonathan Morin

Conception graphique: William Londiche
Directrice artistique: Céline Lapert
Maquette: Pauline Bilbault, Raphaël Queruel, Ingrid Leroy
Réviseuse: Anne-Rozenn Jouble
Marketing & diffusion: Arthur Peys
Direction du personnel: Olivia Le Prévost
Direction financière: Cécile André
Fabrication: Marianne Sigogne et Olivier Lacam
Directeur de la publication et gérant: Frédéric Mériot
Anciens directeurs de la rédaction: Françoise Pétry et Philippe Boulanger
Conseiller scientifique: Hervé This
Ont également participé à ce numéro:
Maud Bruguière, Capucine Jahan, William Rowe-Pirra

PRESSE ET COMMUNICATION
Susan Mackie
susan.mackie@pourlascience.fr • Tél. 01 55 42 85 05
PUBLICITÉ France
stephanie.jullien@pourlascience.fr
ABONNEMENTS
Abonnement en ligne: http://boutique.pourlascience.fr
Courriel: pourlascience@abopress.fr
Tél.: 03 67 07 98 17
Adresse postale: Service des abonnements
Pour la Science – 19 rue de l'Industrie – BP 90053
67402 Illkirch Cedex
Tarifs d'abonnement 1 an (16 numéros)
France métropolitaine: 79 euros – Europe: 95 euros
Reste du monde: 114 euros
DIFFUSION
Contact kiosques: À Juste Titres ; Benjamin Boutonnet
Tél. 04 88 15 12 41
Information/modification de service/réassort:
www.direct-editeurs.fr

SCIENTIFIC AMERICAN
Editor in chief: Mariette DiChristina
President: Dean Sanderson
Executive Vice President: Michael Florek

Origine du papier : Italie
Taux de fibres recyclées : 0 %
« Eutrophisation » ou « Impact sur l'eau » :
Ptot 0.008kg/tonne
Ce produit est issu de forêts gérées durablement et de sources contrôlées.

PEFC 10-32-2813 / Certifié PEFC / pefc-france.org

SOMMAIRE

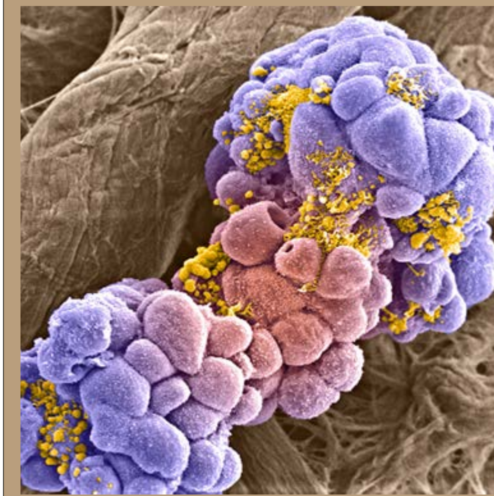
POUR LA SCIENCE HORS-SÉRIE
N° 99
Mai-Juin 2018

CANCER

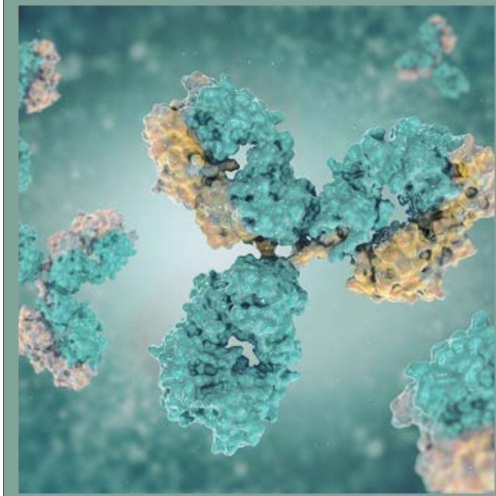
L'ARSENAL DES NOUVELLES THÉRAPIES

En couverture :
© Getty Images/Steve Gschmeissner/
Science Photo Library





UN NOUVEAU REGARD



RÉVEILLER L'IMMUNITÉ



ET LE PATIENT DANS TOUT ÇA ?

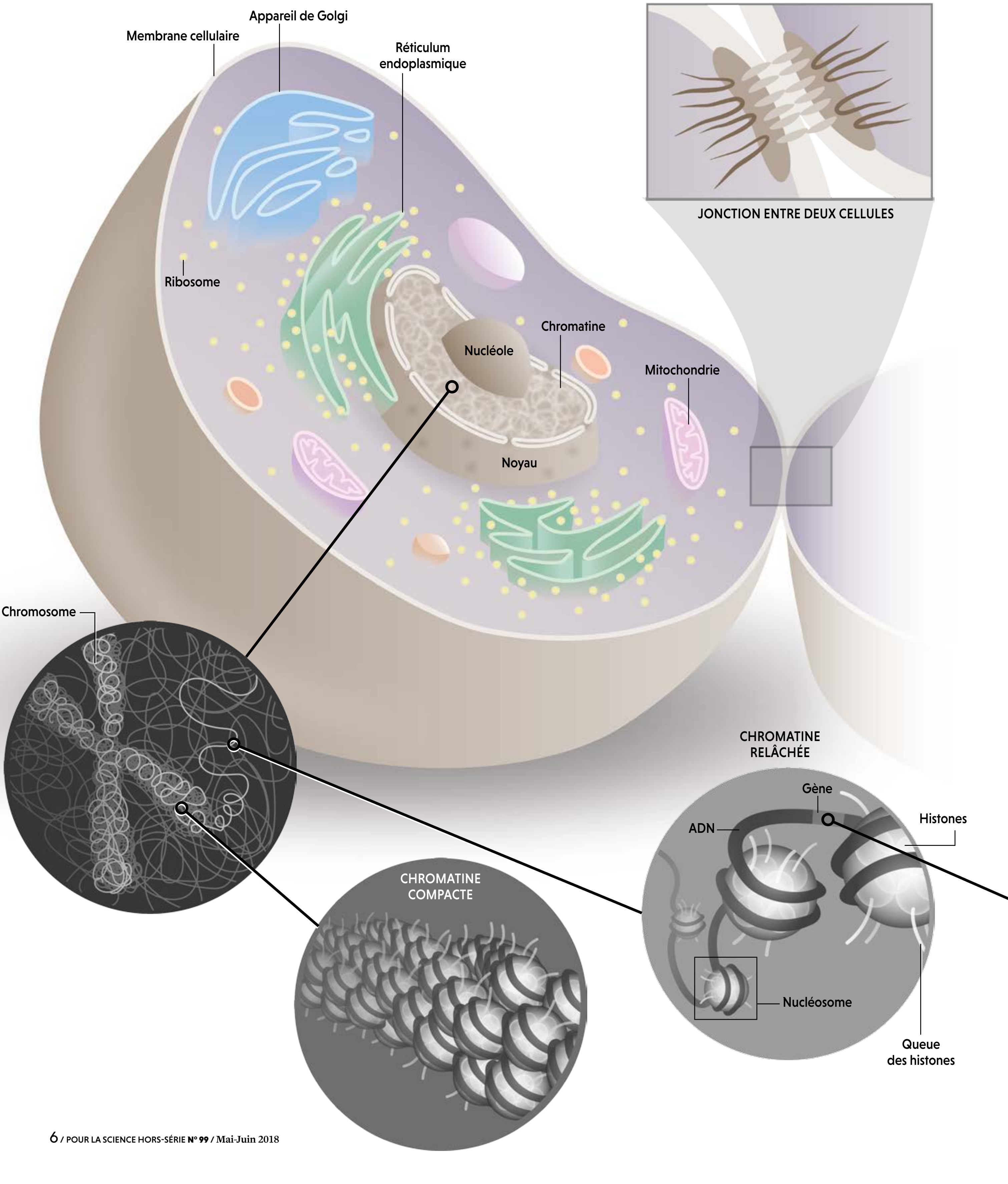






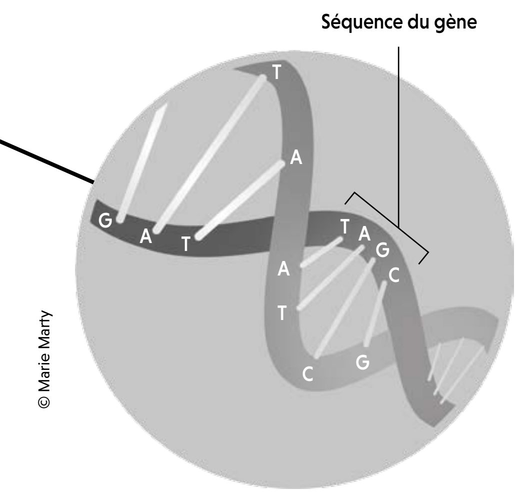
RENDEZ-VOUS
par Loïc Mangin

Anatomie d'une cellule



Ils ont participé à ce numéro

La biologie du cancer est complexe et implique de nombreux acteurs. De même, les divers types de traitements mettent en jeu des mécanismes élaborés. Un glossaire des termes techniques employés dans ce numéro s'impose pour l'apprécier.



© Marie Marty

Adénocarcinome
Tumeur maligne d'une glande ou d'une muqueuse. *Voir « Carcinome ».*

Adénome
Tumeur bénigne d'une glande ou d'une muqueuse. *Voir « Adénocarcinome ».*

Angiogenèse
Formation de nouveaux vaisseaux sanguins par une tumeur maligne.

Anticorps
Molécule naturelle fabriquée par des lymphocytes B qui reconnaît un antigène particulier et participe à la neutralisation des cellules qui le porte.

Anticorps monoclonal
Anticorps produit en laboratoire destiné à bloquer des cellules cancéreuses en reconnaissant un de leurs antigènes.

Antigène
Substance que le système immunitaire reconnaît comme étrangère.

Apoptose
Mort programmée des cellules. Les cellules cancéreuses perdent cette propriété.

Biopsie
Prélèvement d'un fragment de tissu afin d'établir un diagnostic.

Carcinome
Cancer qui se développe à partir d'un tissu épithélial (peau, muqueuse...), c'est-à-dire où les cellules sont jointives et serrées. *Voir « Sarcome ».*

Cellule souche
Cellule capable de se différencier en plusieurs types cellulaires.

Cellule souche cancéreuse
Cellule cancéreuse aux propriétés de cellule souche : en se multipliant, elle donne naissance à différents types de cellules cancéreuses.

Chimiothérapie
Médicament destiné à détruire les cellules cancéreuses.

Crabe
Le mot *cancer*, en latin, signifie « crabe ». On doit cette association à Hippocrate, selon qui le *cancer* « a des veines étendues de tous côtés, de même que le crabe a des pieds ».

Différenciation
Processus par lequel des cellules se spécialisent en un type cellulaire.

Épithérapie
Ensemble de traitements visant à corriger les défauts épigénétiques à l'origine des cancers. Ces anomalies modifient l'expression des gènes, dont la séquence est pourtant intacte, sans mutation.

Essai clinique
Étude scientifique menée avec des patients pour rechercher de meilleures modalités de prise en charge du cancer.

Essai thérapeutique
Étude dont l'objectif est de tester un nouveau traitement.

Expression aléatoire des gènes

L'expression des gènes peut avoir un caractère aléatoire, dépendant des rencontres entre diverses molécules dans la cellule.

Expression des gènes

Ensemble des étapes qui conduisent de la lecture d'un gène (dans l'ADN du noyau) à la production de la protéine qu'il code.

Gène

Fragment d'ADN qui code une protéine.

Immunothérapie

Traitement qui vise à stimuler le système immunitaire, parfois bloqué par les tumeurs, et à le diriger contre les cellules cancéreuses.

Leucémie

Cancer des cellules de la moelle osseuse produisant les cellules sanguines.

Lymphome

Cancer du système lymphatique.

Lymphocytes B

Globules blancs produisant des anticorps.

Lymphocytes T

Globules blancs, de différentes catégories, impliqués dans l'immunité dite cellulaire : ils sont en contact direct avec les éléments à éliminer.

Mélanome

Cancer de la peau ou des muqueuses, qui se développe à partir des mélanocytes (les cellules pigmentées).

Métastase

Tumeur secondaire qui se développe à partir d'une cellule échappée de la tumeur première.

Mutation

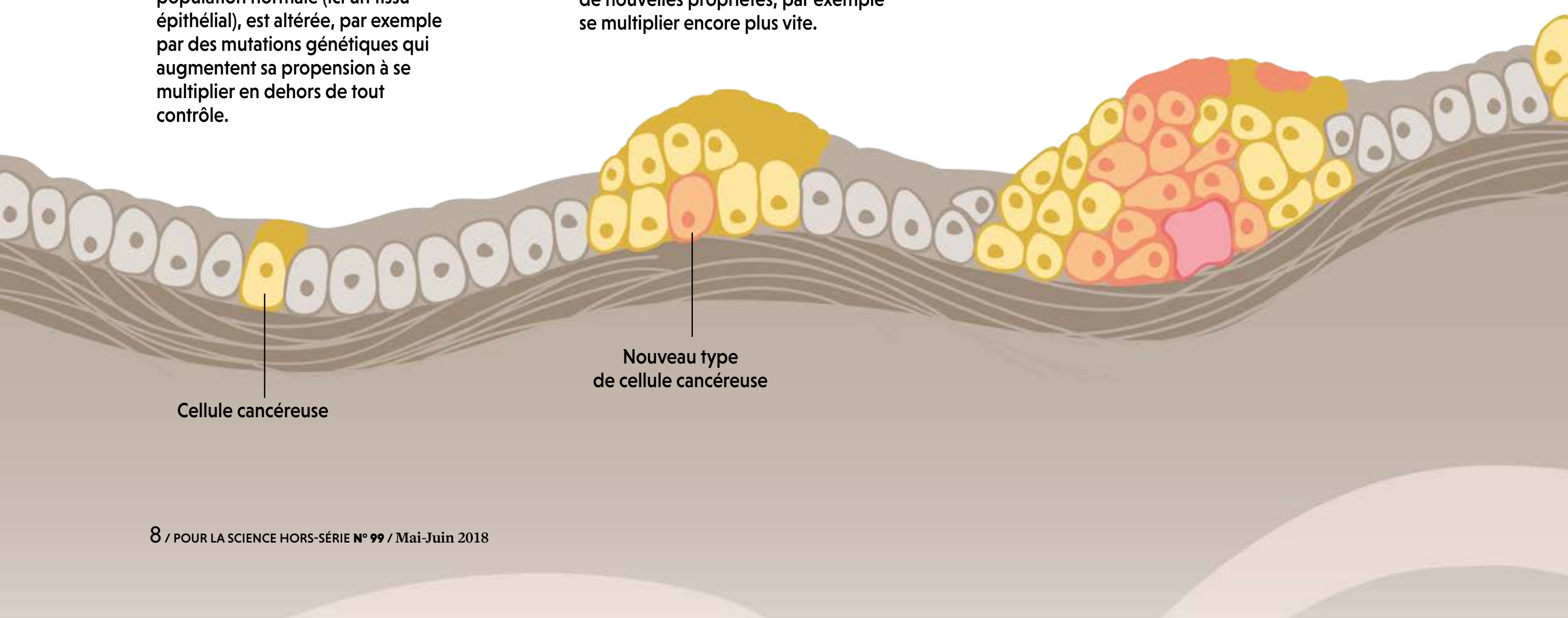
Altération de la séquence (l'ordre des lettres A, T, C et G) d'un gène.

Les étapes de la cancérogenèse

Le développement d'une tumeur commence quand une cellule dite initiatrice *(en jaune)*, au sein d'une population normale (ici un tissu épithélial), est altérée, par exemple par des mutations génétiques qui augmentent sa propension à se multiplier en dehors de tout contrôle.

La cellule altérée et ses descendantes ont toujours un aspect normal, mais elles sont en trop grand nombre (on parle d'hyperplasie). Parmi ces cellules, une peut subir de nouvelles modifications *(en orange)* et adopter de nouvelles propriétés, par exemple se multiplier encore plus vite.

L'aspect et la forme des cellules cancéreuses, toujours plus nombreuses, changent *(en rose)*. On parle cette fois de dysplasie. L'hétérogénéité de la tumeur augmente toujours plus.



Mutation motrice

Altération d'un gène qui joue un rôle important dans la progression d'un cancer, par opposition aux mutations passagères.

Oncogène

Gène dont l'expression favorise l'apparition ou le développement d'une tumeur.

Radiothérapie

Utilisation de rayonnements pour traiter localement un cancer.

Rémission

Diminution, voire disparition des signes ou des symptômes du cancer.

Sarcome

Tumeur née dans le tissu conjonctif, cartilagineux, osseux… des tissus peu organisés. *Voir « Carcinome ».*

Suppresseur de tumeur

Gènes dont l'expression freine ou empêche le développement d'une tumeur.
Dans un cancer, ils sont souvent altérés.

Thérapie ciblée

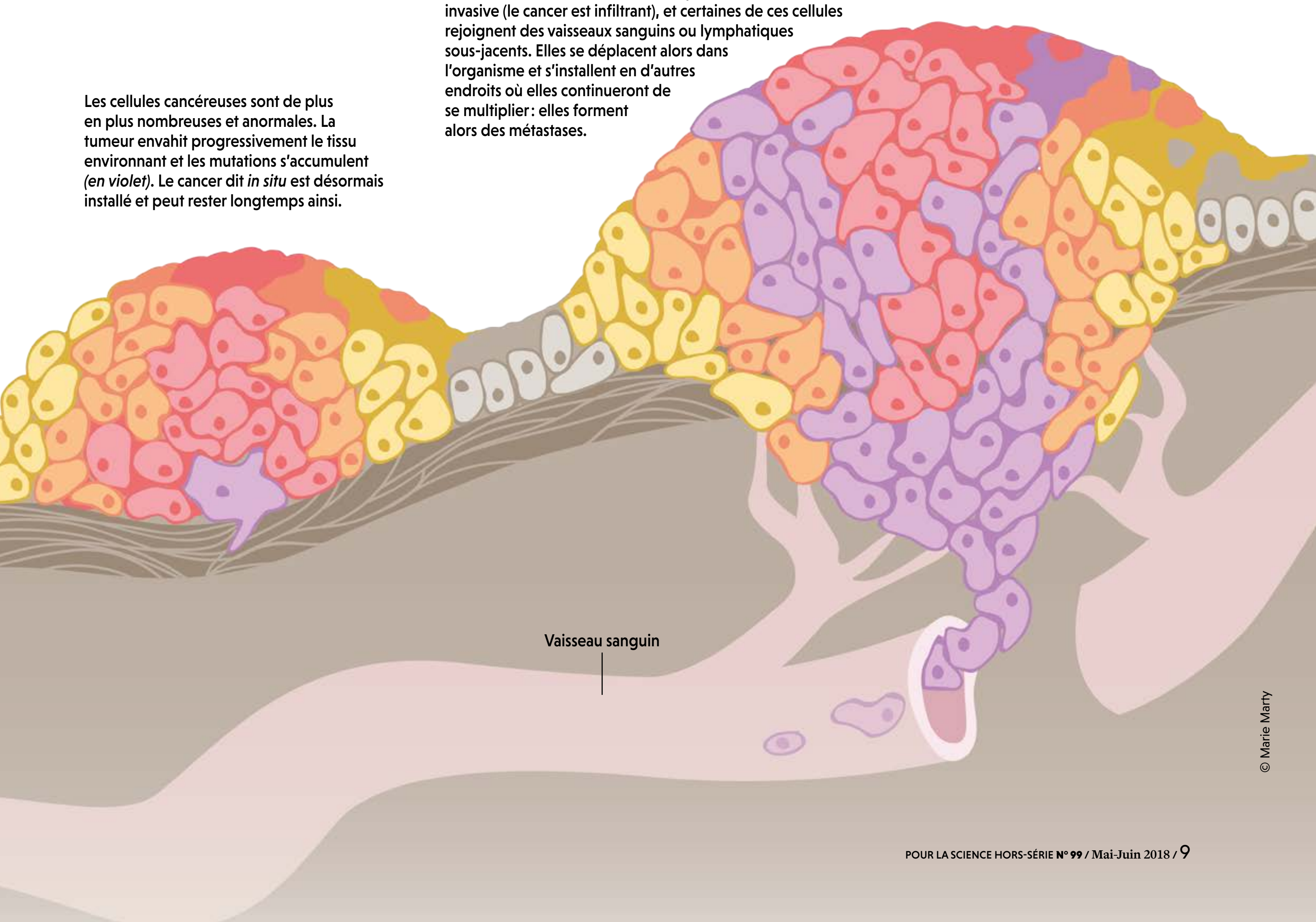
Traitement qui, à l'inverse des chimiothérapies, cible une particularité des cellules cancéreuses. Les anticorps, les inhibiteurs, les immunothérapies… sont des thérapies ciblées.

Tumeur bénigne

Cette tumeur ne pouvant donner lieu à des métastases est non mortelle. Elle peut parfois devenir maligne.

Tumeur maligne

Prolifération localisée et non contrôlée par l'organisme de cellules altérées génétiquement. Ces cellules peuvent former des métastases et, en endommageant des organes vitaux, entraîner la mort.



HUGUES DE THÉ



« Malgré des révolutions thérapeutiques, le cancer tue encore trop. On doit encourager la créativité »

Peut-on dresser un état des lieux de la recherche sur le cancer ?

Hugues de Thé : Un petit historique s'impose. Le cancer est encore aujourd'hui diagnostiqué par des images. À partir d'une biopsie, on examine une couche très mince au microscope pour se prononcer, parfois avec difficulté. Pendant une centaine d'années, les anatomopathologistes se sont échangé des lames et ont confronté leurs avis, parfois divergents, pour améliorer leur expertise.

On a ainsi construit un corpus de savoirs autour de ces images, mises en relation avec l'évolution clinique de la maladie, soit spontanée soit après un traitement (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie…). Durant ce siècle, des traitements ont été mis au point, assez empiriquement. Par exemple, les cancers du testicule sont guéris par le cisplatine, les cancers du sein par des antihormones.

BIO EXPRESS

1959
Naissance à Marseille.

1984
Interne des hôpitaux de Paris.

1989
Thèse en médecine.

1995
Professeur à l'hôpital Saint-Louis, à Paris.

2014
Professeur au Collège de France, titulaire de la chaire Oncologie cellulaire et moléculaire.

Cette situation a perduré jusque dans les années 1980 et 1990. À cette époque, on a commencé à découvrir les anomalies génétiques à l'origine de certains cancers. Ce fut d'abord le cas pour les leucémies, simples, car elles résultent assez souvent de quelques anomalies, comme d'une translocation : deux chromosomes se cassent et se recollent de façon anormale. Plusieurs leucémies ont ainsi été associées à de telles translocations récurrentes et on a pu alors assez facilement caractériser les gènes impliqués.

Pouvez-vous préciser ?

Hugues de Thé : On distingue deux types de leucémies selon la catégorie de cellules sanguines atteintes. Les leucémies lymphoïdes concernent les lymphocytes, les leucémies myéloïdes toutes les autres cellules sanguines. Ces leucémies n'ont pas les mêmes âges de survenue, les mêmes pronostics, les mêmes marqueurs de surface…

Schématiquement, dans certaines leucémies lymphoïdes, les translocations provoquent l'augmentation de l'expression de certains gènes maîtres de la prolifération. Les cassures chromosomiques juxtaposent des séquences d'ADN régulatrices à des gènes maîtres dont elles amplifient l'expression, un peu comme un variateur de son pour un morceau de musique.

Dans les leucémies myéloïdes, on retrouve plutôt des gènes dits de fusion, issus de deux fragments de gènes différents et raboutés pour n'en former qu'un seul, après le remaniement des chromosomes. Souvent, au moins l'un des deux gènes initiaux est très important dans le contrôle de la différenciation des cellules sanguines qui est *de facto* perturbée.

Ainsi, à partir des années 1990, la cancérologie passe d'une culture de l'image, fondée sur la morphologie cellulaire et riche d'un langage parfois très fleuri à une autre dont l'assise est génétique. Et l'espoir est grand ! Forts des modèles relativement simples des leucémies, dont la première utilité a été de fournir une classification, on imagine que l'on va rapidement tout comprendre et peut-être tout guérir.

Cet espoir n'a-t-il pas aussi été renforcé par la découverte des oncovirus ?

Hugues de Thé : En effet, un certain nombre de cancers sont liés à des virus. Si l'on sait rarement se débarrasser de ces microorganismes, on peut au moins limiter le risque de contamination, voire s'en prémunir par un vaccin. Les cancers du foie (liés à l'hépatite B) et du col de l'utérus (liés au papillomavirus) sont les deux modèles pour lesquels on dispose de vaccins efficaces.

L'oncologie virale a été extrêmement importante historiquement, les virus ayant été découverts avant les gènes. D'ailleurs, certains virus ont permis de découvrir des gènes du cancer. Dans les années 1950, des biologistes étaient persuadés que le cancer était une maladie exclusivement virale. Les virus du cancer ont été traqués pendant trente ans, ce qui fut une des difficultés de la recherche sur les cancers ! On en a trouvé, indiscutablement, mais les cancers d'origine virale néanmoins restent rares.

Reprenons notre histoire. Les espoirs que j'évoquais ont rapidement dû être tempérés, car les leucémies ne sont pas représentatives de tous les cancers. Elles résultent souvent de quelques (1, 2 ou 3) anomalies génétiques, alors que dans la plupart des tumeurs solides, la transformation cancéreuse est le fruit d'une accumulation d'événements génétiques qui transforment progressivement une cellule normale en une cellule cancéreuse.

« Dans les années 1950, des biologistes étaient persuadés que le cancer était exclusivement viral »

Face à une telle complexité, on est facilement désemparé. Dans certaines tumeurs très évoluées, impossible de s'y retrouver tant le génome a été remanié : des chromosomes ont été perdus, d'autres gagnés, les translocations et les mutations sont multiples... Parmi toutes ces anomalies, certaines sont causales et d'autres ne sont que de simples conséquences de l'instabilité génétique et de la prolifération rapide de ces cellules. Les progrès techniques de ces quinze dernières années aident à s'y retrouver et révèlent comment le génome a été transformé. Ces « photographies » du génome ont remplacé les images des cellules.

On estime que dans les tumeurs solides, au milieu de ce désastre génétique, entre cinq et six anomalies sont absolument maîtresses dans la cancérisation des cellules. Cela pose tout de suite des difficultés de modélisation, et notamment de reconstitution de la chronologie de ces mutations. Les problèmes sont d'ordre combinatoire.

Ajoutons à cette complexité génétique l'hétérogénéité des tumeurs dans lesquelles les cellules cancéreuses ne sont pas toujours génétiquement identiques. Les anomalies varient d'un bout à l'autre de la tumeur. La vision simpliste des débuts s'est effacée. La biologie du cancer est désormais parsemée de défis à relever, et ce d'autant plus que les tumeurs solides sont les plus meurtrières.

N'y a-t-il pas un problème d'ordre épistémologique à regrouper sous le même nom de *cancer* des maladies qui sont finalement assez disparates ?

Hugues de Thé : Tout à fait. Dans le cas des leucémies, on arrive désormais à des définitions parfois tellement fines que le cancer devient presque une collection de maladies orphelines, chacune très rare. Toutefois, ces maladies rares se comportent de façon très similaire et constituent ainsi un groupe homogène. Un cancer est en fin de compte la conséquence d'une cellule qui se met à croître de façon désordonnée et envahit progressivement l'organisme.

Le très grand nombre d'anomalies génétiques dans les tumeurs solides nous conduit directement à la plus récente des révolutions en cancérologie, l'immunothérapie, car certaines de ces tumeurs vont devenir reconnaissables par le système immunitaire. C'est particulièrement vrai pour les tumeurs liées à des mutagènes, tels le tabac et le soleil, et celles associées à des défauts du système de réparation de l'ADN, comme dans certains cancers du côlon.

La multiplicité des mutations dans ces tumeurs se traduit par l'apparition de néoantigènes, c'est-à-dire des protéines absentes des cellules saines. Ces protéines vont donc être reconnues comme étrangères par le système immunitaire qui va les cibler et, au moins un temps, contenir la tumeur. Plus tard, le système immunitaire est neutralisé, bloqué par la tumeur dont la croissance redémarre. L'immunothérapie consiste à remettre en marche le système immunitaire pour qu'il s'attaque de nouveau à la tumeur.

Pour quels résultats ?

Hugues de Thé : Il y a des résultats absolument spectaculaires pour les mélanomes et très encourageants pour le poumon. Aujourd'hui, on ne sait pas encore très bien comment équilibrer la réaction immunitaire pour qu'elle ne s'attaque qu'à la tumeur, car le système immunitaire ainsi « débridé » s'attaque aussi à des cellules saines. Une des grandes questions actuelles est de savoir si ce type de traitement, qui indéniablement sauve des vies, sera généralisable pour toutes les tumeurs.

Je pense, dans l'idée de la collection de maladies orphelines, que certaines d'entre elles seront de bonnes cibles pour l'immunothérapie. Aujourd'hui, environ 200000 patients dans le monde sont impliqués dans des essais cliniques liés à l'immunothérapie. On teste les >

> quelques molécules disponibles sur des centaines de cancers différents. On est au milieu du gué, à attendre les résultats sur la survie et la guérison.

Outre l'immunothérapie, quels sont les autres domaines actifs ?

Hugues de Thé : La génomique descriptive a conduit à la génomique fonctionnelle, puis aux traitements ciblés. Grâce aux connaissances acquises en génomique, on a repéré une série de mutations qui se traduisent par l'activation d'enzymes nommées kinases. Le plus souvent, ces enzymes perçoivent un message à l'extérieur de la cellule, par exemple un facteur de croissance, et le répercutent à l'intérieur où, après une cascade de réactions, il déclenche des processus de prolifération et de mobilité.

On peut assez facilement neutraliser ces mutations activatrices en concevant chimiquement des inhibiteurs des kinases correspondantes. Ces thérapies ciblées prolongent parfois considérablement l'espérance de vie des patients, mais ne les guérissent encore que trop rarement pour que le traitement puisse être arrêté. Il y a donc un hiatus entre une maladie que dans certains cas on comprend très bien et des traitements à l'efficacité parfois limitée.

On doit ajouter les anticorps médicaments. Injectées, ces molécules vont spécifiquement reconnaître et détruire les cellules cancéreuses par des mécanismes divers. Le principe est relativement simple, mais il est resté longtemps un peu négligé. Pourtant, on connaît de beaux exemples de succès cliniques. Ainsi, le trastuzumab (Herceptin) est un anticorps qui se fixe sur la protéine HER-2 présente à la surface des cellules tumorales d'environ 15 % des femmes atteintes d'un cancer du sein. En inhibant la croissance tumorale, il a largement amélioré le pronostic vital de ces patientes.

Face au cancer, il y a aujourd'hui deux approches conceptuelles. La première prône l'analyse des lésions génétiques afin de reconstruire la biologie des cellules porteuses de ces mutations. Ensuite, on peut imaginer des traitements, si possible ciblés, qui tuent ces cellules de façon efficace et sélective.

Dans l'autre vision, le système immunitaire est l'élément clé et les traitements doivent nécessairement le solliciter. Dans cette vision, les bases génétiques du cancer ont moins d'importance. Seuls comptent les néoantigènes : plus ils sont nombreux, plus l'immunothérapie sera efficace. Comme souvent, les progrès émergeront sans doute d'une voie médiane entre ces deux visions pour aboutir, à moyen terme, à des traitements à la carte combinant ces approches suivant les types tumoraux.

Peut-on parler d'une relative impuissance ? Dans quelle mesure doit-on et peut-on élargir notre vision du cancer ?

Hugues de Thé : On guérit bien certains cancers, mais cette maladie tue encore beaucoup, notamment les tumeurs solides. Des révolutions thérapeutiques ont bien eu lieu (pour les leucémies de l'enfant, la maladie de Hodgkin…), et on en espère d'autres rapidement. Néanmoins, ces succès en demi-teinte inquiètent le grand public qui s'interroge : pourquoi si peu de progrès avec tant de nouveaux médicaments ?

Je pense que l'on ne s'est pas encore donné le temps de les utiliser au mieux. Un peu de patience et beaucoup d'essais cliniques innovants sont nécessaires pour comprendre quelles sont les bonnes combinaisons de médicaments ou approches thérapeutiques. Les améliorations seront progressives, comme elles le furent pour les leucémies infantiles. On en sait infiniment plus qu'il y a trente à quarante ans. Je crois qu'il faut laisser les chercheurs travailler, y compris les chercheurs cliniciens, et encourager l'imagination thérapeutique. De fait, beaucoup de traitements ont été trouvés un peu par hasard.

Cependant, le cancer reste intrinsèquement une maladie du désordre et du vieillissement. Quels que soient les succès, on ne fera que repousser la limite temporelle. Ce sera déjà un progrès, car un cancer est préférable à 85 ans plutôt qu'à 40. Mais comme l'espérance de vie en bonne santé doit augmenter, on doit retarder le plus possible la maladie, qu'il s'agisse d'un cancer ou d'une neurodégénérescence. D'ailleurs, ils sont un peu les deux facettes de la même histoire : la cellule vieillit et, dans un cas, échappe à tout contrôle, dans l'autre, s'arrête et disparaît.

Venons-en à vos travaux, pour lesquels vous venez de recevoir le prix Sjöberg. En quoi consistent-ils ?

Hugues de Thé : Je m'intéresse depuis la fin des années 1980 à la leucémie aiguë promyélocytaire, un cancer du sang qui résulte d'une unique translocation chromosomique. Mes travaux s'inscrivent dans la lignée de ceux de collègues chinois. Ainsi, Zheng Yi Wang, de l'université de Jiao Tong, à Shanghai, et ses collègues avaient montré que cette maladie est cliniquement sensible à l'acide rétinoïque. Dérivée de la vitamine A, cette sorte d'hormone est une molécule de signalisation locale. Lors du développement embryonnaire, elle définit le devenir des cellules.

Les cliniciens chinois ont réussi là où les autres avaient échoué. On s'était rendu compte que l'acide rétinoïque ralentit la progression tumorale, mais aucune tentative chez des patients n'aboutissait et l'idée fut alors abandonnée. On comprit bien plus tard les raisons de cet échec.

Les Européens utilisaient des molécules synthétiques légèrement différentes de l'hormone naturelle, qui n'avaient pas exactement les mêmes propriétés. C'est la réplique de la molécule naturelle que nos collègues chinois ont fabriquée et utilisée, avec succès : les malades qui l'ont reçu sont entrés en rémissions prolongées. Cette innovation thérapeutique, partie de Chine, s'est diffusée dans le monde entier, et notamment en France, où Laurent Degos l'a transposée cliniquement.

Connaît-on les mécanismes d'action ?

Hugues de Thé : Avec des collègues de l'institut Pasteur et de l'hôpital Saint-Louis, à Paris, notre première découverte a été que le récepteur à

« Dans le monde, 200 000 patients sont impliqués dans des essais cliniques liés à l'immunothérapie »

l'acide rétinoïque (RAR) est la cible de la translocation. La translocation produit un gène hybride issu de la fusion du gène *RAR* et d'un autre gène nommé *PML*. La protéine PML-RAR ainsi codée correspond à une sorte de bug informatique: elle bloque la fonction du récepteur à l'acide rétinoïque et celle de la protéine PML normale.

Depuis quasiment 30 ans, nous essayons de comprendre comment PML-RAR rend cancéreuses des cellules normales. Et comment l'acide rétinoïque entrave ces cellules devenues cancéreuses. Initialement, on pensait que l'acide rétinoïque changeait la nature de la cellule cancéreuse, transformant une cellule leucémique en cellule inoffensive: c'est l'hypothèse de la différenciation. Nos travaux ont ensuite montré que l'acide rétinoïque favorise la dégradation de la protéine PML-RAR, ce phénomène étant celui qui arrête la prolifération.

Où intervient l'arsenic?

Hugues de Thé: C'est une autre révolution thérapeutique que l'on doit à la même équipe de cliniciens chinois, dont Zhu Chen, colauréat du prix. Ils ont découvert que l'arsenic est aussi très actif contre la leucémie aiguë promyélocytaire. Ensemble, nous avons montré que l'arsenic comme l'acide rétinoïque détruit la protéine PML-RAR. Plus précisément, l'arsenic se fixe sur la partie PML de PML-RAR (l'acide rétinoïque se lie à RAR) et initie une cascade de dégradations dont on a décortiqué les mécanismes biochimiques. Ceci a d'ailleurs permis de découvrir une nouvelle voie de protéolyse.

En fin de compte, les deux médicaments, trouvés par hasard, ont le même effet, en l'occurrence détruire la protéine qui est à l'origine de la maladie, chacun par son bout. Ça paraît tout simple aujourd'hui, mais à l'époque personne ne croyait que la dégradation de PML-RAR était la bonne piste!

Qu'est-ce que cela contredisait?

Hugues de Thé: Dans les années 1990, la régulation de la stabilité des protéines n'était pas très à la mode, et l'on connaissait mal les mécanismes de leur dégradation. L'idée que ces processus soient régulables par des médicaments n'était pas bien reçue.

Zhu Chen et moi avons proposé un modèle très hétérodoxe selon lequel la dégradation de PML-RAR explique la guérison par l'arsenic ou l'acide rétinoïque. C'était important, car on pouvait alors imaginer que les deux médicaments fonctionneraient en synergie.

Nous l'avons effectivement vérifié en 1999 en utilisant un modèle de souris: pris séparément, l'arsenic et l'acide rétinoïque guérissaient un peu, alors qu'ensemble et avec une durée de traitement courte, ils éliminaient tout cancer. Bien que confirmés par d'autres groupes, ces résultats n'ont pas été suffisants pour provoquer immédiatement des essais cliniques aussi bien en Europe qu'aux États-Unis.

Nos collègues chinois ont eu moins de réticence et ont testé la bithérapie chez des patients qui ont quasiment tous été débarrassés de leurs cellules tumorales. Après des résultats aussi spectaculaires, le traitement s'est progressivement généralisé. En résumé, c'est une histoire merveilleuse parce que l'on comprend bien la maladie et on en guérit maintenant très bien.

« Séparément, l'arsenic ou l'acide rétinoïque agissent un peu sur une leucémie. Ensemble, ils la guérissent »

Combien de patients sont concernés?

Hugues de Thé: En France, quelque 100 cas se déclarent chaque année. Étonnamment, à partir de l'âge de 15 ans, la probabilité d'avoir cette leucémie n'augmente pas. En d'autres termes, la fréquence des patients ayant 20 ou 70 ans est identique.

Jusqu'où vos travaux peuvent-ils concerner d'autres cancers?

Hugues de Thé: D'abord, quelques autres cancers partagent des points communs avec cette leucémie, notamment d'être monogéniques. D'autres leucémies et des sarcomes (des tumeurs des parties molles) résultent de translocations survenant aussi à n'importe quel âge. Mais ces anomalies génétiques n'impliquent pas les mêmes protéines. On doit donc recommencer à reconstituer le puzzle.

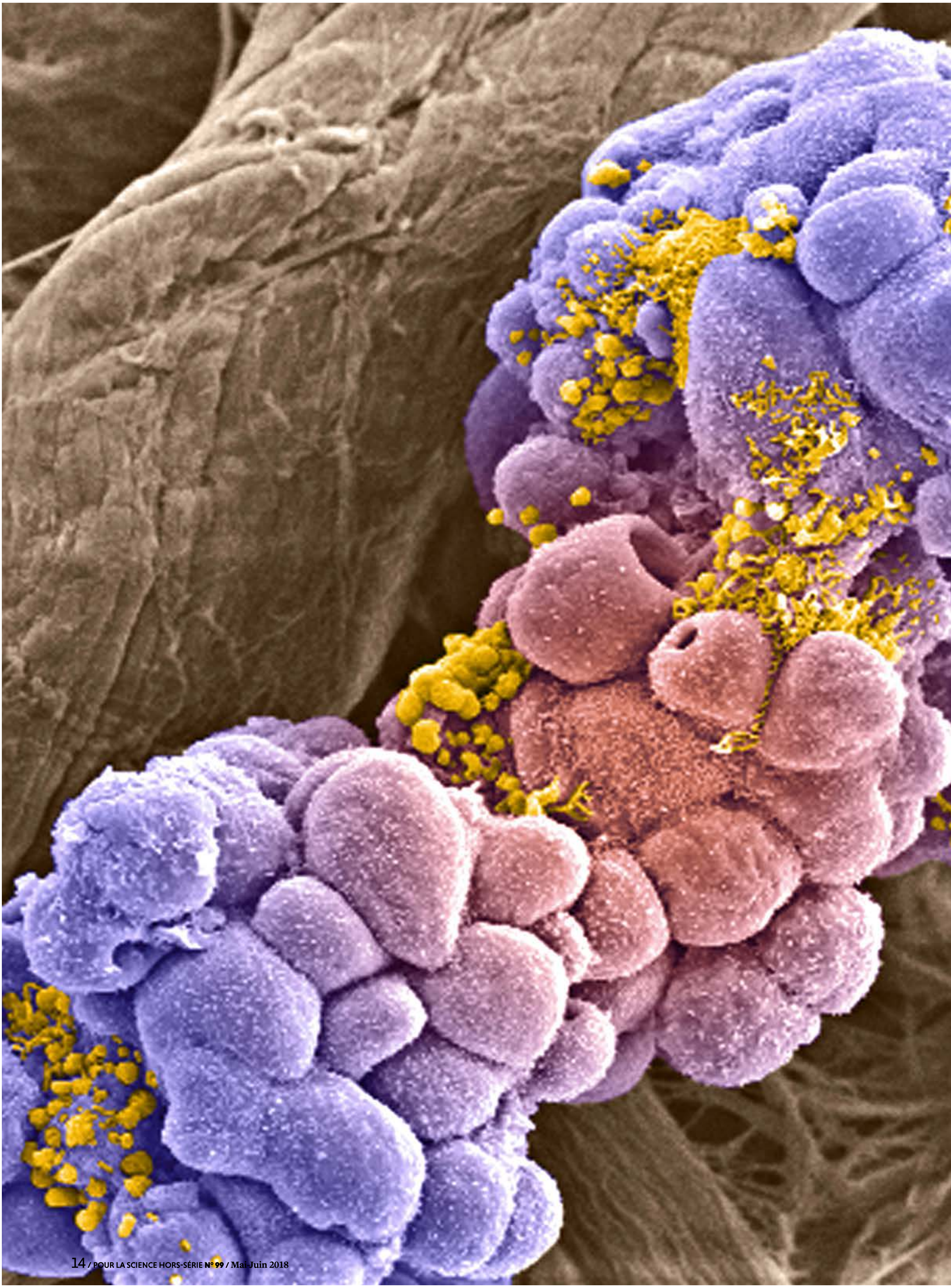
Vous accordez beaucoup d'importance aux approches translationnelles. De quoi s'agit-il?

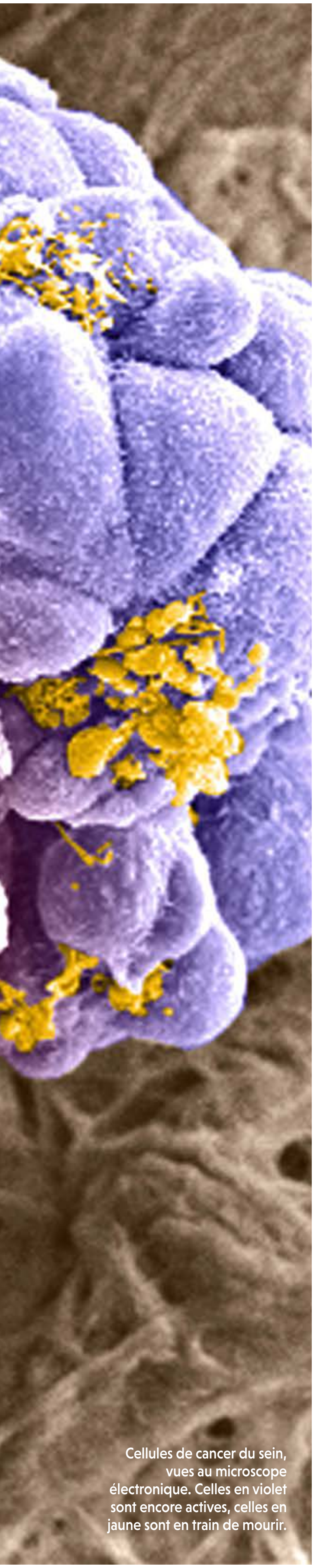
Hugues de Thé: Le principe est de faire de la science à partir des patients. La première étape consiste à dresser les cartes d'identité génétique des tumeurs, c'est le b.a. ba. Plusieurs programmes au niveau mondial, dont celui nommé CIT de la Ligue contre le cancer, s'y attachent. L'approche qui est la nôtre depuis le départ consiste à s'intéresser à des médicaments apparemment miracles dont le mode d'action est inconnu.

La pharmacopée dispose de nombreux médicaments, mais ils n'ont pas toujours été testés dans les cancers. Certains, parfois prescrits pour d'autres maladies, ont des effets quasiment miraculeux. On doit tenter de comprendre pourquoi. Ensuite on pourra mieux revenir vers les patients. En fin de compte, en recherche translationnelle, dans le respect strict des règles éthiques, les malades deviennent des sources directes d'information: caractéristiques génomiques des cellules tumorales et de leurs interactions avec des cellules normales, réactions paradoxales ou inattendues à des médicaments donnés pour d'autres choses.

Dans ce contexte, je pense que pour certains aspects de la recherche, l'encadrement réglementaire est parfois trop contraignant. L'histoire montre bien la place du hasard dans les révolutions thérapeutiques. Le «tâtonnement éclairé» doit ensuite être transformé en science pour que les patients puissent bénéficier de vraies avancées thérapeutiques. En médecine, le grand public doit comprendre que l'on ne sait pas tout guérir. Pour progresser, nous avons besoin d'un peu de temps et de marge de manœuvre. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR LOÏC MANGIN





Cellules de cancer du sein, vues au microscope électronique. Celles en violet sont encore actives, celles en jaune sont en train de mourir.

Khuloud T. Al-Jamal, David McCarthy & Izzat Suffian

UN NOUVEAU REGARD

Le cancer résulte certes de mutations génétiques, mais est-ce suffisant pour expliquer son apparition et son développement ? Non. Depuis quelques années, les biologistes envisagent la maladie sous d'autres angles, souvent complémentaires de la génétique, qui permettent de résoudre certaines énigmes. Ainsi, on découvre le rôle des contraintes mécaniques, des processus épigénétiques, du microenvironnement cellulaire, des cellules souches, de la compétition entre cellules cancéreuses... dans le déclenchement et la dynamique des tumeurs. À chaque fois, le changement de point de vue ouvre des pistes pour de nouvelles voies thérapeutiques.

EMMANUEL FARGE



« L'émergence des organes chez l'embryon révèle le rôle des contraintes mécaniques dans le cancer »

Quand a-t-on découvert les liens entre contraintes mécaniques et cancérogenèse ?

Emmanuel Farge : Dans le domaine, un des travaux pionniers a été mené dans les années 1990 par Valerie Weaver, à l'université de Californie à San Francisco, et Mina Bissel, du Berkeley Lab. Elles ont montré que les cellules réagissent à l'augmentation de la rigidité de leur substrat en multipliant le nombre de leurs points d'adhésion à ce substrat. En conséquence, les cellules placées sur un substrat rigide interagissent préférentiellement avec ce dernier plutôt qu'avec leurs voisines. Ainsi, des cellules qui normalement coopèrent pour former des épithéliums bien organisés se désolidarisent et s'étalent sur un substrat rigide.

Pour relier ces travaux au cancer, on doit rappeler que les tumeurs bien développées créent une fibrose qui est en soi un support rigide pour les cellules. Cette fibrose est constituée de la matrice extracellulaire, riche en collagène. Dans une tumeur bien installée, elle se densifie. Les médecins le savent bien: lors d'une palpation, ils traquent les zones dures, signe d'une tumorigenèse avancée. Ainsi, dans une tumeur rigide, les cellules cancéreuses s'émancipent de leurs voisines

BIO EXPRESS

22 MARS 1966
Naissance à Paris.

1992
Thèse de biophysique moléculaire.

1993
Maître de conférences à l'université Paris-Diderot et à l'institut Pasteur.

1996
Responsable du groupe Mécanique et génétique du développement embryonnaire et tumoral, à l'institut Curie, à Paris.

2006
Directeur de recherche à l'Inserm.

Les cellules cancéreuses choisissent donc d'interagir avec le substrat plutôt qu'avec leurs congénères ?

Emmanuel Farge : La cellule sonde en permanence la rigidité de son substrat grâce à un réseau de protéines (l'actine et la myosine) contractile et connecté aux jonctions qui ancrent les cellules entre elles (*voir les Repères, page 6*). Quand les cellules tirent sur un substrat mou, celui-ci suit le mouvement et les jonctions se déforment peu: les molécules qui les composent ne changent pas de conformation. Ce n'est pas le cas avec un substrat dur. Parmi les protéines des jonctions, la taline adopte une nouvelle

conformation, ce qui a pour effet, après une cascade de réactions biochimiques, l'ajout d'autres jonctions dans la cellule et de favoriser son interaction avec le substrat plutôt qu'avec ses semblables.

C'est assez frappant. Quand on cultive des cellules épithéliales de la glande mammaire sur un substrat, elles s'assemblent en feuillets et forment des petits canaux (par où normalement circule le lait). Lorsqu'on augmente la rigidité du substrat, les cellules perdent leur cohésion et préfèrent adhérer au substrat rigide. À l'inverse, des cellules tumorales cultivées sur des substrats mous redeviennent normales. Ainsi, une compétition a lieu entre la tendance des cellules à adhérer ensemble pour former des structures physiologiques et celle à adhérer avec un substrat pour finalement former des structures pathologiques, invasives, tumorales.

Ce que vous décrivez s'applique pour des tumeurs déjà installées, qu'en est-il en amont ?

Emmanuel Farge : En effet, l'influence de la rigidité de l'environnement ne peut pas se faire sentir durant les étapes les plus précoces de la tumorigenèse. À ce stade-là, nous avons récemment mis en évidence le rôle de la pression de croissance tumorale. Dans une tumeur qui démarre, l'hyperprolifération anarchique des cellules, dans un environnement géométrique constant et contraint, génère de la pression. Nous avons découvert que cette pression induit l'activation de voies biochimiques tumorigènes dans les tissus sains qui environnent le foyer tumoral. En d'autres termes, des cellules saines dépourvues de mutations mais comprimées deviennent tumorales !

Cette fois, cette transformation requiert la bêta-caténine, une autre protéine des jonctions qui assure le relais mécanique entre l'extérieur et le cytosquelette intracellulaire. Soumise aux contraintes mécaniques, elle changerait de forme et rendrait accessible un site où une autre protéine, nommée SARC, fixe un groupe chimique phosphoryle. La bêta-caténine ainsi modifiée n'interagit plus avec les jonctions et devient un facteur de transcription qui peut rejoindre le noyau et y déclencher l'expression de gènes tumoraux...

On distingue deux situations selon la présence de mutations ou non. C'est que, dans le cytoplasme, veillent des gardiens, en l'occurrence des complexes nommés GSK 3APC chargés d'envoyer sur la voie de dégradation la bêta-caténine phosphorylée avant qu'elle n'entre dans le noyau. Dans une cellule dépourvue de mutations, ce processus est efficace, même si quelques molécules de bêta-caténine relarguées des jonctions après sollicitation mécanique parviennent tout de même au noyau. Il y a alors hyperprolifération cellulaire, mais pas de tumorigenèse. Ce serait l'équivalent du déclenchement de tumeurs bénignes.

« Des cellules saines, sans mutation, mais comprimées, prolifèrent anormalement »

Toutefois, quand l'un des gènes codant la protéine APC (un élément du complexe GSK 3APC) est muté, l'efficacité des gardiens est réduite de moitié. Cette fois, la quantité de bêta-caténine qui atteint le noyau est suffisante pour déclencher la tumorigenèse.

On est au carrefour de la mécanique et de la génétique...

Emmanuel Farge : Tout à fait. Deux types de paramètres différents, l'un mécanique et l'autre génétique, doivent être anormaux et pathologiques pour mener vraiment à la tumorigenèse. Deux points intéressants sont à mentionner. D'abord, une seule mutation sur une copie du gène *APC* (nos cellules ont deux exemplaires de chaque gène) suffit pour développer une tumorigenèse (après stimulation mécanique) alors que le plus souvent, plusieurs mutations sont nécessaires.

Ensuite, cette mutation constitue une prédisposition pour 80 à 85 % des tumeurs du côlon chez l'humain comme chez la souris. Un individu ayant hérité ou acquis cette mutation pourrait alors être particulièrement sensible aux contraintes mécaniques anormales, tumorigènes, mais aussi à celles résultant d'un transit intestinal difficile.

D'un point de vue général, ces observations rejoignent les résultats de beaucoup d'études épidémiologiques montrant que la carte génétique des individus ne suffit pas toujours à prédire l'apparition de tel ou tel type de tumeur. Elle doit être associée à l'examen de l'environnement, c'est-à-dire du mode de vie, pour prétendre renseigner sur les risques de développer des tumeurs. L'approche épidémiologique est le plus souvent complexe, car on doit évaluer l'effet de nombreux facteurs, tels la pollution, le tabac et même le chlore des piscines.

Notre cas est plus simple, parce qu'il relève du microenvironnement : une contrainte mécanique, due à une tumeur existante et une mutation unique. Mais nos observations coïncident bien avec les modèles qui émergent à un niveau beaucoup plus macroscopique, comportemental.

Pour aller au bout de l'idée, rappelons que par le passé, deux écoles de pensée se sont succédé en biologie. Avant le milieu du XXe siècle, les scientifiques tel D'Arcy Thompson étaient très focalisés sur la mécanique du développement des formes. Et puis, l'avènement de la génétique, de la biochimie et de la biologie moléculaire a orienté la discipline vers la génétique.

Ce n'est qu'aujourd'hui que les deux visions commencent à se réconcilier. Et de fait, on le voit ici, ce rapprochement est indispensable pour bien comprendre les phénomènes en jeu dans la tumorigenèse, en particulier ceux résultant du couplage fort entre paramètres pathologiques physiques et génétiques.

À propos de morphogenèse, quels liens unissent les mécanismes que vous mettez en évidence et l'embryogenèse ?

Emmanuel Farge : Il se trouve que la bêta-caténine, dont on a vu le rôle clé de messager entre contraintes mécaniques et tumorigenèse, a d'abord fait parler d'elle en embryogenèse, il y a une quinzaine d'années. À l'époque, quand je suis arrivé à l'institut Curie, on savait qu'un certain nombre de gènes régulent les changements de forme de l'embryon, par exemple pour créer un tube digestif. Il me semblait difficile d'imaginer que le génome régisse cette morphogenèse sans aucun « contrôle qualité » : à des moments clés du développement, le génome devait être « informé » de l'état d'avancement de la forme qu'il régule.

J'avais alors proposé que l'expression des gènes du développement embryonnaire >

> puisse être mécanosensible et ainsi dépendre de l'état d'élaboration de la morphologie de l'embryon. L'embryogenèse serait alors le fruit de cette interaction permanente entre l'expression des gènes du développement et le développement de la forme physique. C'est bien le cas, nous l'avons montré, et le capteur mécanique, le messager entre la mécanique et la génétique n'est autre que la bêta-caténine. Elle fonctionne ici de la même façon: phosphorylée en réponse aux sollicitations mécaniques, elle est libérée des jonctions et rejoint le noyau où, dans le cas de l'embryogenèse, elle régule l'expression de certains gènes du développement embryonnaire.

Par exemple, le gène *twist* est mécanosensible sous contrôle de la bêta-caténine dans le développement embryonnaire et est aussi un gène impliqué dans l'invasivité tumorale. Plus important, la présence de bêta-caténine dans le noyau est un signe de développement tumoral dans un très grand nombre de tumeurs solides (de la prostate, du côlon, du sein...). C'est un élément diagnostic important de tumorigenèse.

Pour résumer, les contraintes mécaniques pathologiques dans le tissu adulte réactivent accidentellement des programmes embryogéniques *via* la bêta-caténine et induisent une croissance et une invasivité cellulaires qui n'ont normalement plus lieu d'être à l'âge adulte. La perte d'adhésion cellulaire et l'invasivité qui en découlent sont de fait utiles durant l'embryogenèse, mais ces phénomènes sont dangereux à l'âge adulte.

À partir de ces liens mis au jour, peut-on imaginer des pistes thérapeutiques ?

Emmanuel Farge : Oui, au stade préclinique sur des souris, on parvient à freiner l'invasivité tumorale en diminuant la rigidité de la matrice extracellulaire fibrotique, par exemple en perturbant le réseau de collagène qui la constitue.

Toutefois, quand la tumeur est vraiment installée, un tel traitement accélère paradoxalement l'invasivité et la progression tumorale. On ne comprend pas bien pourquoi. Peut-être qu'en relâchant la matrice extracellulaire, les «médicaments» ont pour effet de libérer les cellules tumorales de leur carcan: elles peuvent aller faire des métastases.

« On freine l'invasivité de la tumeur en diminuant la rigidité de la matrice de collagène qui l'entoure »

Cette voie reste néanmoins très intéressante, et l'on doit continuer d'expérimenter pour comprendre les effets secondaires auxquels on ne pense pas *a priori*. Dans un système aussi complexe qu'une tumeur, perturber la structure physique n'est pas anodin.

D'autres expérimentations explorent, de façon plus classique, le blocage par voie pharmacologique des voies mécanosensibles tumorigènes. Nous travaillons sur ce sujet, et j'espère un jour avoir de bonnes nouvelles à annoncer.

Puisque cette voie de la bêta-caténine n'a plus de rôle physiologique chez l'adulte, peut-on imaginer, en théorie, des effets secondaires minimes ?

Emmanuel Farge : Cette voie joue très probablement un rôle physiologique dans certains organes. En ciblant bien la tumeur, on peut espérer une bonne spécificité et peu d'effets secondaires, mais c'est un peu tôt pour le dire.

Notre objectif n'est pas uniquement d'avoir une meilleure connaissance du processus, nous voulons aussi contribuer à la lutte contre la maladie. Cependant, ces mécanismes de mécanosensibilité n'ont jamais vraiment été pris en compte, à la fois pour des raisons pratiques (la manipulation mécanique des tissus *in vivo* est très difficile), mais aussi historiques, les approches mécanique et génétique commençant juste à s'associer.

En conséquence, il est encore difficile d'évaluer l'impact de ces mécanismes dans le processus de développement tumoral. Mais si la bêta-caténine est vraiment centrale dans beaucoup de types de cancer, nous aurions alors l'espoir d'être utiles dans la lutte contre cette maladie de façon assez large.

Peut-on dire quelques mots sur le rôle de la chromatine et des microARN, que vous décrivez dans un article récent ?

Emmanuel Farge : Nous avons jusqu'ici décrit ce qui se passe dans les jonctions pour ce qui est du rôle de la fibrose dans l'induction tumorale dans les stades tardifs et celui de la pression de croissance tumorale dans les stades précoces. Mais il y a un lien mécanique direct entre les jonctions et la chromatine, c'est-à-dire l'ensemble de l'ADN dans le noyau.

Pour comprendre, on doit voir la cellule comme un système intégré, mécaniquement couplé à toutes les échelles. Le cytosquelette est associé *via* la bêta-caténine aux jonctions, celles-ci reliant ensemble les cellules. À l'intérieur, le cytosquelette est par ailleurs lié à la membrane du noyau par d'autres types de jonctions elles-mêmes connectées à la chromatine. Au final, des contraintes mécaniques appliquées aux cellules se répercutent jusqu'à la chromatine.

On peut donc imaginer que des sites d'interaction de facteurs de transcription avec certains gènes, d'ordinaire cachés, se découvrent lorsque la cellule est soumise à des contraintes. Tout est couplé ! Aujourd'hui, beaucoup de recherches sont menées dans ce domaine. Et l'on découvre des mécanismes de contrôle de l'expression des gènes fondés sur l'interaction du cytosquelette et du noyau, qui font par exemple intervenir la lamine, une protéine qui tapisse l'intérieur de la membrane des noyaux.

Quant aux microARN, ils ajoutent une couche supplémentaire de régulation dans l'expression génique et protéique. De fait, ces molécules jouent un rôle essentiel dans le contrôle de la synthèse des protéines et de l'expression des gènes. Or un certain nombre d'entre eux seraient produits en réponse à des sollicitations mécaniques. C'est tout un champ d'investigations qui s'ouvre encore, révélant la très grande complexité du problème.

Dans ce même article, vous évoquez la pression interstitielle et celle du sang, qu'en est-il?

Emmanuel Farge: Effectivement, à des stades de développement tumoral avancés, les tumeurs sont caractérisées par une pression interne importante, de 5 à 10 fois celle qui règne dans les tissus. Cette surpression résulte de l'hyperprolifération des cellules dans un contexte fibrotique assez rigide: les cellules se multiplient dans un espace contraint. La conséquence est la fermeture partielle des vaisseaux sanguins.

Plusieurs phénomènes s'ensuivent. D'abord, la tumeur est moins bien alimentée en oxygène, cette hypoxie activant des voies de transduction tumorigènes qui se traduisent par un ralentissement du flux sanguin. Or des expériences de microfluidique ont montré qu'une tumeur soumise à des flux hydrodynamiques sanguins réduits active des programmes tumorigènes, en l'occurrence la création de nouveaux vaisseaux sanguins. La tumeur s'en trouve hypervascularisée et mieux nourrie qu'au départ. La boucle est bouclée.

Par ailleurs, les cellules baignent dans un liquide dit interstitiel. Au centre de la tumeur, la pression de ce liquide augmente à mesure de la prolifération cellulaire. Les flux hydrodynamiques qui en résultent ont pour effet de déclencher, grâce à un signal mécanique, diverses réactions en particulier de la part des fibroblastes. Dans ces cellules qui produisent la matrice extracellulaire, la voie dite du TGF bêta est activée. La conséquence? Les fibroblastes migrent et participent au remodelage de la matrice extracellulaire, favorisant ainsi l'invasivité tumorale et la vascularisation.

De façon imagée, la tumeur réagit à des stress (hypoxie, pression…), qu'ils viennent de l'extérieur ou qu'elle les génère elle-même, et en tire parti. C'est en fait une sorte de réaction en chaîne.

N'y a-t-il aucun élément mécanique qui aille en sens contraire, qui nuirait à la tumorigenèse?

Emmanuel Farge: Le seul élément de ce type que l'on connaisse a été repéré dans les années 1970. À cette époque, les biologistes ont constaté que les cellules à confluence, quand elles se touchent toutes, arrêtent de croître. Lors d'une culture cellulaire en deux dimensions, les cellules se multiplient, de façon exponentielle, jusqu'à ce qu'elles tapissent la surface. Une des hypothèses avancées pour expliquer ce comportement invoquait un signal mécanique: la pression inhiberait en fait le cycle cellulaire, tumoral ou normal.

Et en effet, cela a été récemment démontré en trois dimensions, la pression exercée sur les cellules cancéreuses pourrait inhiber la croissance tumorale. Cependant, ce phénomène est bien seul à côté de tous ceux qui amplifient la tumorigenèse. La question est de savoir dans quelles conditions les freins pourraient dominer les accélérateurs. La réponse sera sans doute difficile à obtenir *in vivo*, mais c'est une piste intéressante à suivre.

Comment testez-vous *in vivo* le rôle des contraintes mécaniques?

Emmanuel Farge: Nous avons mis au point une technique qui consiste à magnétiser les tissus. Nous parvenons à insérer des petits aimants (des liposomes magnétiques) dans certaines cellules du côlon où ils restent stables jusqu'à deux mois. Avec des champs magnétiques, on peut alors mimer la pression de croissance tumorale et observer l'hyperprolifération cellulaire qui en découle.

Quel est l'impact de la mécanosensibilité de la voie de la bêta-caténine dans l'ensemble du vivant?

Emmanuel Farge: Le site mécanosensible de la bêta-caténine, impliqué dans la régulation mécanique de l'embryogenèse et la dérégulation mécanique dans la tumorigenèse est conservé chez tous les êtres multicellulaires depuis 800 millions à 1 milliard d'années. C'est très étonnant. Un tel site est nécessairement crucial pour le développement.

Il est indispensable pour former un être adulte chez qui il reste ensuite potentiellement mécanosensible en réponse à des contraintes pathologiques. Sa nécessité dans le développement embryonnaire serait donc une des causes inévitables de son rôle dans l'amplification du processus tumoral.

Nous avons été surpris de voir chez un arthropode, la drosophile, que l'activation mécanique de l'expression du gène *twist* par le biais de la mécanosensibilité de la bêta-caténine était requise de façon vitale pour la formation du tube gastrique antérieur, mais aussi le mésoderme, un feuillet embryonnaire à partir duquel tous les autres organes se développent.

Pour vérifier l'ubiquité du mécanisme, nous l'avons recherché dans un vertébré, le poisson zèbre. Là encore, la bêta-caténine est activée de façon identique, par la phosphorylation du même site, en réponse à un des premiers mouvements au sein de l'embryon, et détermine de même le mésoderme. Les mouvements initiateurs sont distincts chez les deux espèces, mais la chaîne des événements est commune.

« Plus elle grossit, plus la tumeur doit réagir à des stress. Mais elle en tire parti, comme dans une réaction en chaîne »

Nous sommes intimement convaincus que mieux on comprend comment la bêta-caténine est impliquée dans le développement embryonnaire qui conditionne l'émergence des organes, mieux on comprendra comment elle est dérégulée dans des structures où les contraintes sont pathologiques, notamment dans le cas de la tumorigenèse.

Que déduire de la conservation de ces mécanismes chez la plupart des espèces animales?

Emmanuel Farge: On pourrait en déduire que les processus pathologiques associés à cette mécanosensibilité de la bêta-caténine sont potentiellement à l'œuvre dans tous les épithéliums, dans toute espèce animale et donc dans tout type de cancer. Ainsi, ce que l'on découvre à propos d'un cancer du côlon chez la souris pourrait s'appliquer à tout organe et tout organisme, y compris humain. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR LOÏC MANGIN





Le diable de Tasmanie est victime d'un cancer contagieux.

Le cancer selon Darwin

PAR FRÉDÉRIC THOMAS ET BENJAMIN ROCHE

La biologie de l'évolution apporte une autre vision du cancer, notamment sur les processus complexes de développement des tumeurs, où les principes de la sélection naturelle sont centraux. De ce changement de point de vue pourraient découler de nouvelles solutions thérapeutiques.

Le diable de Tasmanie est un mammifère marsupial cantonné aujourd'hui à la… Tasmanie, une île au Sud de l'Australie. En danger d'extinction à cause de la chasse, l'espèce subit depuis 1996 une autre menace qui aurait tué 90 % de la population en Tasmanie : la *devil facial tumour disease* (DFTD). Cette maladie létale est apparentée au cancer, mais s'en distingue par une caractéristique étonnante : elle est contagieuse !

Comment un cancer peut-il se propager d'un individu à un autre ? Pour le comprendre, on doit porter un nouveau regard sur ce type de maladie et le placer dans un contexte évolutionniste. En d'autres termes, on doit le regarder avec les yeux de Darwin.

Bien que les théories sur l'initiation et la progression du cancer soient profondément enracinées dans les concepts de l'écologie et de l'évolution, l'oncologie et la biologie évolutive ont eu des trajectoires séparées jusqu'à récemment. L'application de l'écologie évolutive à l'oncologie est particulièrement importante en ce qu'elle permet de mieux comprendre les processus dynamiques au sein des tumeurs, notamment ceux qui conduisent à l'échec des thérapies.

PLACE À L'ONCOBIOTE

De même, alors que les écologistes et les biologistes de l'évolution ont souvent ignoré les cancers, un nombre croissant d'études suggèrent que les processus oncogéniques sont une force sélective importante dès le début de la vie d'un organisme. Et l'on parle désormais d'oncobiote pour décrire la communauté des cellules cancéreuses présentes à tout instant chez un organisme multicellulaire. Une nouvelle vision des pathologies malignes est donc pertinente pour améliorer à la fois les traitements et notre compréhension de la façon dont les processus oncogéniques influent sur l'écologie et l'évolution des animaux multicellulaires. >

L'ESSENTIEL

- Le cancer est apparu avec les premiers êtres multicellulaires et serait, selon certains, les vestiges de la vie unicellulaire.
- Une autre hypothèse stipule qu'il serait le résultat d'une sélection naturelle à l'intérieur même d'un organisme.
- Les sciences de l'évolution apportent un éclairage inédit sur les cancers, leur développement et la dynamique des tumeurs. Elles expliquent aussi les échecs des thérapies et offrent des pistes pour y remédier.
- L'étude du cancer parmi diverses espèces animales, notamment le diable de Tasmanie, victime d'un cancer contagieux, est aussi riche d'enseignements.

LES AUTEURS



FRÉDÉRIC THOMAS
directeur de recherche CNRS au laboratoire Mivegec et codirecteur du Centre de recherches écologiques et évolutives sur le cancer (Creec), à Montpellier.



BENJAMIN ROCHE
directeur de recherche IRD, aux laboratoires Ummisco et Mivegec, et codirecteur du Creec.

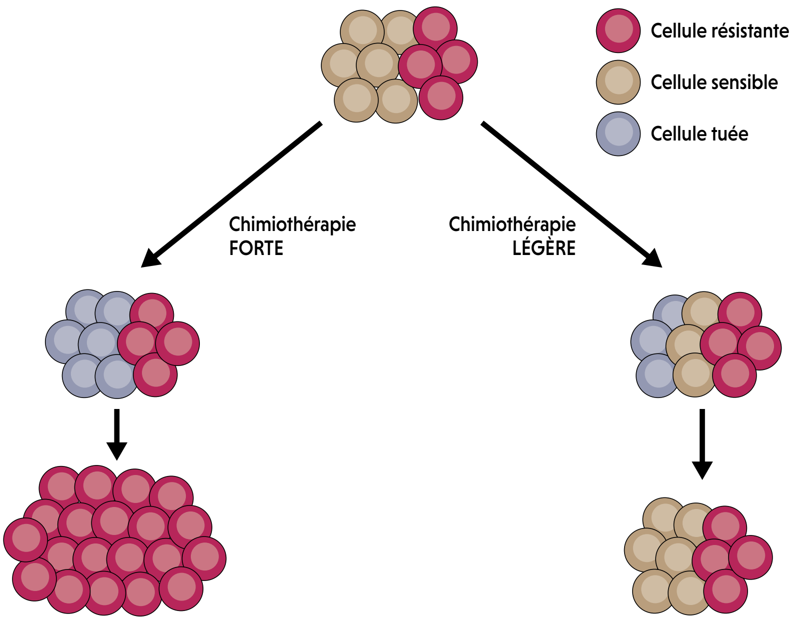
Le cancer survient chez la plupart des espèces multicellulaires, des hydres aux baleines. C'est une maladie ancestrale dont l'origine remonte à la naissance des métazoaires, c'est-à-dire les animaux multicellulaires, il y a plus d'un demi-milliard d'années. Là, les cellules constitutives des nouveaux organismes multicellulaires abandonnent leurs propres intérêts reproductifs pour mieux propager leur matériel génétique partagé. L'unité de sélection darwinienne devient alors l'organisme entier, et non plus les cellules individuelles.

Cette transition apporte de nombreux bénéfices, notamment une meilleure efficacité dans le fonctionnement grâce à la division des tâches, une meilleure résistance aux prédateurs, une plus grande capacité de dispersion... La sélection a ainsi favorisé les mutations renforçant la collaboration des cellules pour fabriquer des organismes multicellulaires de plus en plus complexes et performants.

Toutefois, il y eut un prix à payer pour cette innovation, la gestion des problèmes cancéreux. Le cancer se produit lorsque des cellules perdent leur comportement coopératif et rebasculent dans l'égoïsme unicellulaire ancestral. Elles se mettent alors à proliférer à des taux plus élevés que les cellules saines, pillent les ressources locales, envahissent d'autres tissus et deviennent donc malignes. Ainsi, le cancer est avant tout un problème de conflit entre l'intérêt collectif et l'intérêt individuel. Les cellules cancéreuses n'ont plus le sens du bien commun !

En quelques mois ou quelques années, une cellule cancéreuse unique peut évoluer en un système incroyablement complexe et structuré, la tumeur solide, comparable à un organe fonctionnel. Le développement et la progression du cancer sont régis par des processus écologiques et évolutifs conduisant, par sélection darwinienne, à la résistance aux attaques immunitaires, à la progression maligne, aux métastases et à la résistance aux thérapies.

Ces similitudes, et d'autres encore, que l'on retrouve dans des tumeurs provenant de différents organes, individus ou espèces, sont frappantes. Pourtant, chaque cancer est une nouvelle entité unique (à part les cancers transmissibles, nous le verrons). Comment expliquer ces points communs ?



La thérapie adaptative. Une tumeur cancéreuse *(en haut)* est constituée de différents types de cellules plus ou moins résistantes aux traitements. Une chimiothérapie intense *(à gauche)* favorise les cellules résistantes en éliminant ses compétiteurs : la tumeur devient incurable. À l'inverse, une chimiothérapie légère *(à droite)* contient davantage la tumeur en maintenant la compétition entre les cellules cancéreuses sensibles et celles résistant à la thérapie.

Pour la Science

PROTOZOAIRE *VS* MÉTAZOAIRE

Deux hypothèses sont en lice. Selon la première, dite atavique, le cancer résulterait de programmes génétiques conservés, datant d'avant l'apparition des métazoaires. Les forces sélectives à cette époque favorisaient chez les organismes unicellulaires des traits facilitant la survie et la prolifération dans des environnements variés et souvent défavorables. Les organismes multicellulaires ont évolué à partir de ces ancêtres unicellulaires, et certaines de ces adaptations seraient toujours présentes. La sélection dans les organismes multicellulaires aurait alors « choisi » de contenir l'expression des gènes correspondants plutôt que de les éliminer complètement du génome des métazoaires. Lorsque l'expression échappe au contrôle, une lutte entre le protozoaire ancestral et le métazoaire actuel s'ensuit, et le cancer émerge.

La deuxième hypothèse, celle de la sélection somatique, stipule que la sélection agit dans un organisme sur des cellules cancéreuses et

entraîne, chaque fois, de nouvelles constructions tumorales. Les similarités entre organes, individus et espèces que nous avons relevées seraient alors le fait d'une évolution convergente imposée par des contraintes écologiques communes à l'intérieur des organismes multicellulaires.

La sélection somatique serait particulièrement efficace au sein des tumeurs à cause de l'importante variation des cellules qui les constituent, de leur hétérogénéité (génétique, cytogénétique, épigénétique et phénotypique) qui offrirait une prise à la sélection pour trier. Les deux hypothèses ne s'excluent pas mutuellement : la réémergence d'un programme ancestral peut être suivie de processus sélectifs convergents.





Pourquoi les rats-taupes nus et les éléphants sont-ils résistants aux cancers ? Pour les premiers, on l'ignore encore. Les derniers, en revanche, ont livré leur secret : ils bénéficient d'un grand nombre de copies du gène *TP53*, le « gardien du génome » suppresseur de tumeurs.

MICROCOSME DE L'ÉVOLUTION

Quelle que soit l'hypothèse, les tumeurs constituent des microcosmes de l'évolution au sein de l'hôte. Hétérogènes, elles consistent en une communauté de clones individuels plus ou moins apparentés qui évoluent, se disputent les ressources mais qui peuvent aussi s'engager dans une coopération mutualiste, une association de malfaiteurs en quelque sorte. L'interaction des cellules tumorales génétiquement distinctes facilitera l'acquisition des ressources, l'évasion de la défense de l'hôte, l'invasion tissulaire et les métastases.

Par exemple, les cellules cancéreuses sécrétant le VEGF, une molécule qui favorise la croissance des vaisseaux sanguins (l'angiogenèse), avantagent toutes les cellules voisines *via* un apport supplémentaire en oxygène et en nutriments. Les cellules cancéreuses interagissent également avec les cellules normales ainsi qu'avec leur microenvironnement. Ce dernier peut évoluer pour permettre une meilleure prolifération des cellules malignes. On parle de construction de niche.

Les modèles montrent qu'un microenvironnement tumoral favorable permet la coexistence de cellules cancéreuses diverses, plus ou moins agressives dans une tumeur hétérogène. À l'inverse, un microenvironnement tumoral contraignant, par exemple pauvre en oxygène, exerce une pression de sélection importante qui ne bénéficie qu'aux cellules agressives.

L'hétérogénéité des cellules cancéreuses est au cœur de nombreux problèmes thérapeutiques. En effet, les chimiothérapies doivent être spécifiques et cibler uniquement les cellules cancéreuses, sous peine de tuer de nombreuses cellules saines. Mais comment dans ces conditions atteindre une diversité de cellules tumorales ? Les médicaments vont certes éliminer les cellules ciblées, mais de nombreuses autres cellules tumorales seront épargnées.

Ces cellules cancéreuses « résistantes » à la chimiothérapie laissent souvent le clinicien sans solution en cas de rechute. C'est pourquoi comprendre la dynamique écologique et évolutive des tumeurs est particulièrement important, car cela ouvre de nouvelles options. Ainsi, certains ont proposé de s'attaquer aux cellules cancéreuses, non pas les plus abondantes, mais celles qui ont un rôle clé dans l'écosystème tumoral. C'est notamment le cas des traitements inhibant l'angiogenèse, afin de priver la tumeur d'oxygène.

Une autre approche très prometteuse est la « thérapie adaptative » (*voir la figure page ci-contre*). L'idée se résume ainsi : si on ne peut pas tuer son ennemi, il est alors stratégique de lui laisser des compétiteurs pour l'affaiblir, car « l'ennemi de mon ennemi est mon ami ». En l'absence de traitement, les cellules cancéreuses résistantes à la chimiothérapie sont souvent désavantagées dans la compétition avec les cellules cancéreuses sensibles, car la capacité à résister au traitement nécessite des adaptations coûteuses et se fait au détriment de la prolifération. Une chimiothérapie forte, en tuant toutes les cellules sensibles, retire les compétiteurs des cellules résistantes, qui elles ne sont pas tuées. Le malade ira rapidement mieux, car la quantité de cellules cancéreuses dans son corps aura diminué, mais ce répit sera de courte durée : plus rien n'empêche les cellules résistantes de proliférer.

En revanche, une chimiothérapie légère, en tuant seulement une partie des cellules sensibles, présente deux avantages : la tumeur demeure relativement constante en taille ; les cellules cancéreuses résistantes restent >

> contrôlées par la compétition avec les cellules sensibles qui ont survécu. Le principe est de conserver l'environnement compétitif entre les cellules cancéreuses résistantes et sensibles, en préférant à une pression chimiothérapeutique forte une plus faible mais régulière. Testé avec des modèles théoriques, puis sur des souris, ce type de thérapie fondée sur des principes d'écologie évolutive est aujourd'hui testée dans plusieurs essais cliniques aux États-Unis.

RÉSISTANTES OU VULNÉRABLES

Puisque le cancer provoque souvent la mort, pourquoi les vulnérabilités à cette pathologie ont-elles persisté chez les espèces multicellulaires ? En d'autres termes, si la « guerre au cancer » a commencé avec l'évolution des organismes multicellulaires il y a plus d'un demi-milliard d'années, pourquoi la sélection naturelle n'a-t-elle pas mieux réussi à rendre les organismes multicellulaires totalement résistants aux invasions malignes ? On peut apporter plusieurs éléments de réponse.

Rappelons d'abord que même imparfaites, des solutions anticancer existent et sont mêmes remarquablement redoutables. De fait, dans les 30 000 milliards de cellules d'un être humain, face à la multitude de mutations possibles et à l'instabilité génomique qui s'ensuit, la capacité à freiner la croissance maligne apparaît extrêmement efficace. La sélection naturelle a favorisé de très nombreuses adaptations qui empêchent la formation de tumeurs ou contrôlent leur croissance et leur progression : citons, entre autres, l'apoptose, la réparation de l'ADN, les points de contrôle du cycle cellulaire, la surveillance immunitaire...

La théorie prédit que, toutes choses étant égales par ailleurs, les probabilités de cancer devraient être supérieures chez les animaux de grande taille, car chaque division cellulaire comporte un risque potentiel de mutations vers une lignée maligne. Au sein d'une même espèce, cette prédiction se vérifie, les individus plus grands étant souvent plus vulnérables au cancer que les plus petits. Par exemple, plusieurs études chez l'être humain suggèrent que les risques de cancer sont souvent positivement corrélés avec la taille.

Il en va autrement quand on compare les espèces. Les données ne montrent aucun lien entre l'incidence du cancer, la taille et la durée de vie. Cette incohérence apparente est le paradoxe de Peto. Il indique que des espèces de grande taille ou à longue durée de vie ont développé des mécanismes efficaces de suppression du cancer. Certaines espèces ayant une résistance élevée au cancer sont d'ailleurs particulièrement étudiées.

Par exemple, les éléphants ont vingt copies du gène suppresseur de tumeur *TP53*, là où les humains n'en ont qu'une. Ce gène, surnommé le « gardien du génome », est particulièrement central dans l'élimination de cellules anormales. L'éléphant est bien protégé ! Une autre espèce très suivie est le rat-taupe nu, chez qui pratiquement aucun cas de cancer n'a été reporté. Malgré de nombreux travaux, les mécanismes sous-jacents, qui pourraient se révéler utiles pour les humains, n'ont pas encore livré tous leurs secrets.

Le cancer est une maladie des gènes, mais la plupart des mutations cancérogènes sont acquises au cours de la vie. La sélection naturelle ne peut donc exercer complètement son effet de purge, puisque la plupart des individus ont des gènes sains à la naissance et pendant une bonne partie de leur vie. Dans la plupart des cas, la sélection naturelle ne peut alors que favoriser l'évolution de mécanismes qui empêchent les processus oncogéniques d'affecter la valeur sélective de leur hôte. Les organismes multicellulaires pourraient théoriquement avoir développé de meilleurs mécanismes pour supprimer le cancer que ceux observés, mais les coûts de tels mécanismes pourraient dépasser les avantages en termes de succès reproductif. Ainsi, la sélection naturelle a principalement favorisé des adaptations du cancer qui agissent avant ou pendant la période de reproduction. Après, la pression de sélection est moindre.

Les éléphants ont vingt copies du gène suppresseur de tumeur *TP53*, là où les humains n'en ont qu'une

Une autre façon de gérer le coût des mécanismes de suppression du cancer consiste à utiliser des mécanismes protecteurs « à faible coût » qui n'impliquent pas l'éradication totale des tumeurs : la tolérance au cancer peut ainsi être une meilleure stratégie qu'une suractivation coûteuse du système immunitaire.

Des cancers (environ 5 % chez les humains) résultent de mutations non pas acquises au cours de la vie, mais congénitales, c'est-à-dire transmises par les parents. Dans les populations



Le cancer DFTD (pour *devil facial tumour disease*) du diable de Tasmanie se traduit par des tumeurs faciales. Il est un des rares cancers contagieux connus. Peut-être parce que les autres cancers de ce type on conduit à l'extinction de leurs espèces hôtes.

naturelles, la fréquence de ces mutations est souvent supérieure à ce que prévoit l'équilibre mutation/sélection, c'est-à-dire l'équilibre entre l'apparition d'allèles délétères et la vitesse d'élimination par sélection. Ce paradoxe peut s'expliquer par divers processus évolutifs. Par exemple, il est peu probable que la sélection naturelle soit forte sur ces mutations si leurs effets néfastes surviennent après la période de reproduction. Dès lors, c'est comme si elles étaient neutres.

C'est d'autant plus vrai dans le cas de la pléiotropie antagoniste, quand l'expression d'un gène entraîne de multiples effets concurrents, et notamment lorsque des mutations oncogéniques à action tardive ont des effets bénéfiques à des âges plus jeunes. Par exemple, les femmes ayant des mutations des gènes *BRCA1/2* ont un risque significativement plus élevé de développer un cancer du sein ou de l'ovaire, mais les études montrent qu'elles sont également plus fécondes.

LES CANCERS CONTAGIEUX

Le destin ultime des cellules cancéreuses est le plus souvent de mourir avec l'hôte. Cependant, en infectant et en colonisant un autre organisme, les cellules cancéreuses pourraient échapper à ce destin tragique, persister dans la population et être ainsi fortement avantagées par la sélection. Un cancer aurait donc intérêt à être contagieux. On connaît quelques rares cas, et ils sont dévastateurs. Nous l'avons vu pour le diable de Tasmanie, décimé par la DFTD, qui se traduit par des tumeurs de la face (*voir la photo ci-dessus*). Ces animaux, agressifs, se transmettent des cellules tumorales *via* des morsures durant les combats.

Malgré l'avantage évolutif évident à devenir contagieux, on ne connaît que huit cancers transmissibles (les autres touchent les chiens et les bivalves), sans infection sous-jacente par un pathogène. Comment expliquer la faible fréquence des cancers contagieux?

Pour être transmissibles, les cancers doivent surmonter plusieurs obstacles. D'abord, la cascade d'événements qui mènent aux métastases doit avoir lieu dans le premier hôte, afin que les cellules cancéreuses se retrouvent disséminées dans tout le corps. Ensuite, la transmission d'une cellule à un nouvel hôte et la colonisation doivent franchir la barrière d'histocompatibilité et s'affranchir des contraintes, par exemple les environnements freinant la croissance tumorale, les carences nutritives...

Chacune de ces étapes peut être interrompue. La réussite de la transmission des cellules cancéreuses nécessite donc une «tempête parfaite», la confluence de multiples caractéristiques de la tumeur et de l'hôte. Cette indispensable coïncidence explique la rareté de la transmission des cellules tumorales. Mais elle suggère aussi que, lorsqu'elle advient, des émergences multiples peuvent théoriquement se produire tant que persiste la fenêtre favorable: c'est d'ailleurs le cas actuellement avec l'émergence récente d'une nouvelle lignée de tumeurs faciales chez les diables de Tasmanie (DFT2).

Au cours de l'évolution, plusieurs cancers contagieux ont pu évoluer, mais leurs effets radicaux ont pu conduire soit à leur élimination par la sélection soit à l'extinction de leurs hôtes. Par conséquent, notre perception limitée de l'échelle des temps évolutive nous trompe peut-être en nous faisant apparaître comme rares les cancers contagieux.

La séparation traditionnelle entre l'oncologie et les sciences de l'évolution est plus que jamais une limite à abolir si l'on veut comprendre des processus aussi complexes que le cancer. Avant d'être une pathologie distincte d'un point de vue médical, le cancer est un phénomène inévitable régi par des relations écologiques et des principes évolutifs. Cette connaissance peut aussi apporter des solutions thérapeutiques qui stopperaient cette course aux armements entre l'évolution des cellules cancéreuses et le nombre de médicaments dont nous disposons.

Au-delà du cas humain, l'étude des animaux, en particulier ceux qui vivent dans des habitats contaminés par des substances mutagènes, et de leurs adaptations pour échapper au cancer est également une piste de recherche prometteuse. Elle pourrait révéler des mécanismes insoupçonnés contre la prolifération des cellules cancéreuses et transposables chez l'humain. Cette exploration serait aussi pertinente pour la conservation de la biodiversité, étant donné que la plupart sinon la totalité des écosystèmes de notre planète sont désormais pollués par des substances mutagènes. Il s'agit d'éviter de faire du cancer le grand vainqueur de l'évolution! ■

BIBLIOGRAPHIE

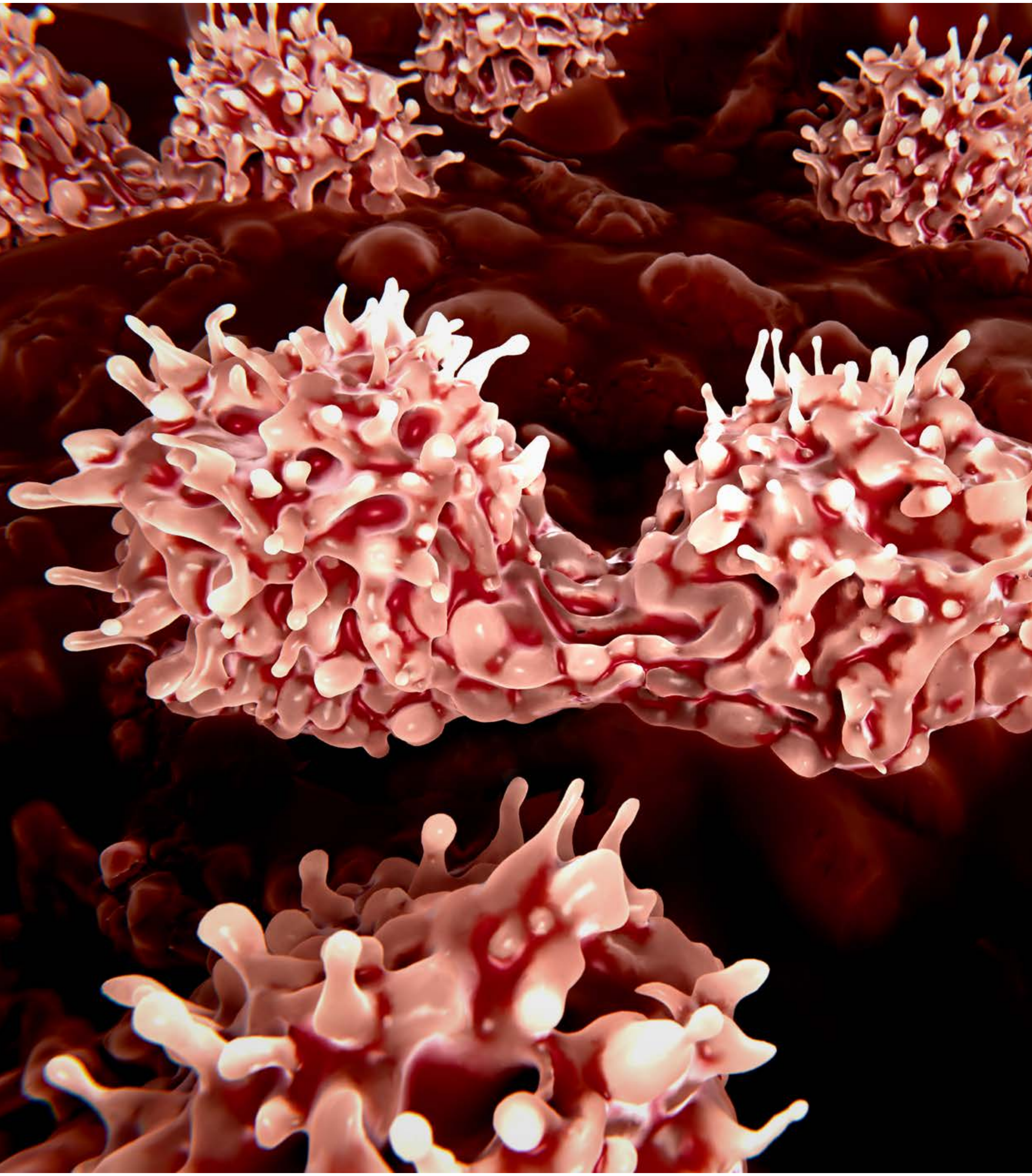
B. UJVARI, B. ROCHE ET F. THOMAS, *Ecology and Evolution of Cancer*, Elsevier, *2017*.

F. THOMAS *ET AL.*, Cancer adaptations: Atavism, de novo selection, or something in between?, *BioEssays*, vol. 39(8), 1700039, 2017.

A. ARNAL *ET AL.*, The guardians of inherited oncogenic vulnerabilities, *Evolution*, vol. 70, pp. 1-6, 2016.

R. PYE *ET AL.*, A second transmissible cancer in Tasmanian devils, *PNAS*, vol. 113, pp. 374-379, 2016.

L. NUNNEY *ET AL.*, Peto's paradox and the promise of comparative oncology, *Phil. Trans. R. Soc. B*, vol. 370, 20140177, 2015.





Dans les os, les cellules hématopoïétiques donnent naissance aux cellules du sang. Comment deviennent-elles parfois cancéreuses ?

© Shutterstock.com/Juan Gaertner

L'ESSENTIEL

- **Les tumeurs sont caractérisées par une forte hétérogénéité, génétique ou non.**
- **Cet état pourrait résulter de la présence de cellules souches dites cancéreuses qui produiraient les divers types de cellules tumorales.**
- **Cette hypothèse expliquerait la résistance de certains cancers aux traitements qui ne ciblent pas les cellules souches.**
- **Dans le développement cancéreux, le plus important serait les interactions des cellules souches avec leur niche.**
- **De futurs traitements devraient cibler en priorité l'instabilité et la plasticité des cellules souches cancéreuses.**

L'AUTEUR



JEAN-PASCAL CAPP
du Laboratoire d'ingénierie des systèmes biologiques et des procédés, est maître de conférences à l'Insa de Toulouse.

Des cellules souches au cœur des tumeurs

La présence de cellules souches dans les tumeurs, attestée par de nombreuses études, oblige à repenser les mécanismes de la cancérogenèse. Les interactions avec l'environnement proche, l'instabilité, le hasard... en deviennent les moteurs essentiels.

En matière de cancer, l'hétérogénéité est la règle. D'abord, chaque cancer est unique. Ensuite, une tumeur cancéreuse donnée est un écosystème où cohabitent différents types de cellules. On doit enfin ajouter une autre hétérogénéité, située cette fois au niveau moléculaire, et qui a des conséquences majeures en termes d'agressivité de la maladie et de résistance thérapeutique. En effet, d'une part, les cellules cancéreuses peuvent être très différentes du point de vue génétique. D'autre part, une même population de cellules portant des génomes identiques présente souvent des profils d'expression des gènes (leur lecture et leur traduction en protéines) distincts, qui entraînent des réponses différentes à une même molécule toxique.

PAREILLES, MAIS DIFFÉRENTES

En suivant la piste ouverte par cette hétérogénéité dite fonctionnelle, on rencontre d'étonnantes cellules, les cellules souches cancéreuses (notées CSC) qui partagent plusieurs caractéristiques avec les cellules souches embryonnaires, notamment une certaine instabilité et une part de hasard dans leur fonctionnement. Pour espérer un jour des traitements efficaces, on doit prendre toute la mesure de cette variabilité fonctionnelle des cellules d'une tumeur.

>

> Cette hétérogénéité fonctionnelle est mise en évidence lorsque des cellules cancéreuses génétiquement identiques sont utilisées pour reformer des tumeurs chez des animaux sains. On observe alors des vitesses de prolifération très hétérogènes, de même que les réponses thérapeutiques. C'est notamment ce qu'ont constaté en 2013, Antonija Kreso, de l'université de Toronto, au Canada, et ses collègues. D'où provient cette variabilité ?

Plusieurs origines sont possibles. Elle peut être d'ordre épigénétique, c'est-à-dire due aux modifications biochimiques de l'ADN et des protéines autour desquelles elle s'enroule (l'ensemble forme la chromatine) qui régulent l'expression des gènes sans changer la séquence de l'ADN (*voir Épigénétique : la nouvelle pièce du puzzle, par S. Medjkane, page 34*). Différentes d'une cellule à l'autre, ces modifications introduisent en effet une variabilité fonctionnelle. Une autre source est le microenvironnement d'une cellule donnée constitué des cellules et des molécules qui l'entourent.

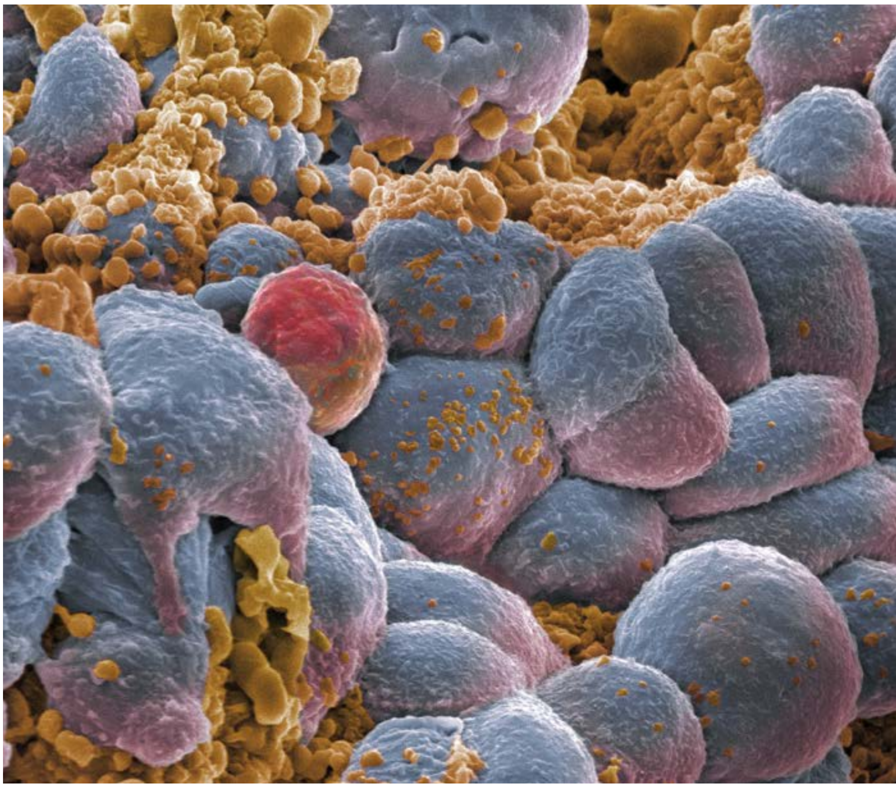
Plus encore, même dans un environnement homogène, des cellules génétiquement identiques expriment parfois différemment leurs gènes. Ce dernier point a été trop peu considéré dans le cadre du cancer. Pourtant, il est connu depuis longtemps et, au début des années 2000, plusieurs études ont mesuré avec précision la variabilité d'expression selon les cellules. Ce phénomène est lié au caractère aléatoire des événements dont la succession conduit à l'expression des gènes, tels que les rencontres entre protéines, ou entre protéines et ADN. Ces événements sont dits probabilistes, car ils se produisent au gré des mouvements des molécules dans la cellule, eux-mêmes aléatoires.

Lorsque la variabilité de l'expression des gènes est discutée dans le cancer, c'est son importance dans la réponse thérapeutique qui est souvent mise en avant. Mais on doit aussi s'interroger sur son rôle dans la genèse et la progression de la maladie elle-même.

LES CELLULES SOUCHES PROBABILISTES

Les cellules souches sont peut-être une clé pour comprendre ce rôle, ces cellules étant caractérisées par une expression des gènes particulièrement variable. En effet, depuis une décennie, l'expression probabiliste des gènes est reconnue comme une source de l'hétérogénéité cellulaire et de la plasticité du comportement des cellules souches embryonnaires et adultes. Elle contribuerait à leur capacité à fournir plusieurs types cellulaires distincts (on parle de pluripotence ou de multipotence).

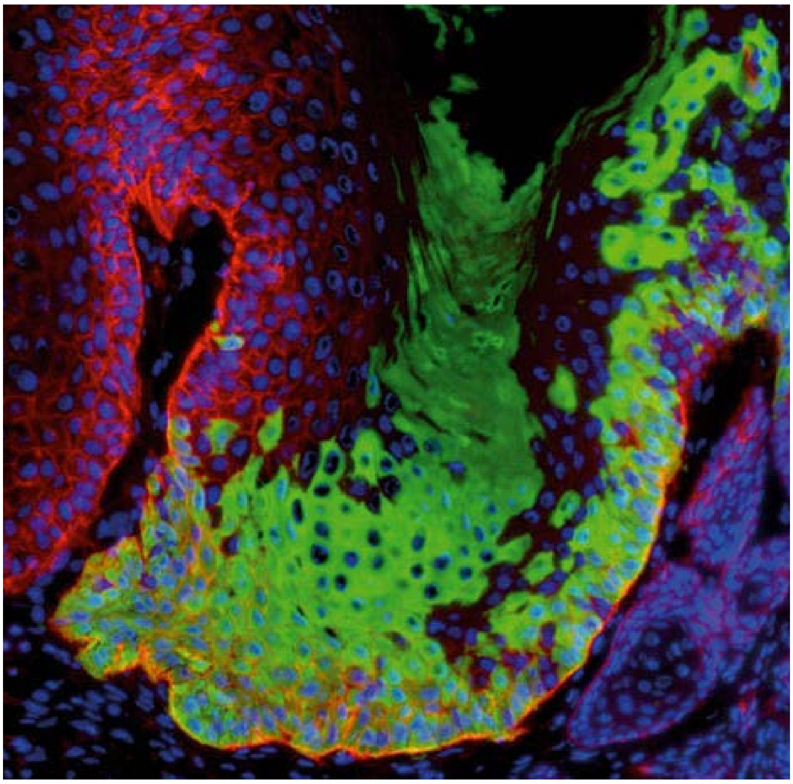
Les variations de l'expression génique et l'hétérogénéité des propriétés cellulaires associée expliquent la diversité du devenir cellulaire des cellules souches. De plus, le niveau de variabilité d'expression génique est modulé au cours du développement et de la différenciation durant lesquels un type cellulaire stable s'établit. De nombreuses études ont montré qu'après une phase de variabilité forte et largement répandue, les cellules transitent progressivement vers des profils d'expression génique plus homogènes, coordonnés et restreints où s'expriment moins de gènes. La chromatine se resserre alors progressivement, adoptant une configuration fermée qui réduit l'accès aux gènes et limite donc leur expression.



Une cellule souche cancéreuse *(en rose)* tapie au milieu d'une tumeur peut engendrer, après transplantation, un cancer chez un autre animal. Ce n'est pas le cas des autres cellules de la tumeur.

Une expression très variable semble donc importante voire nécessaire pour que les cellules souches puissent emprunter des chemins de spécialisation différents. Puis la stabilisation de l'expression se produit au cours du développement et de la différenciation, lorsque les cellules sont peu à peu prises dans un réseau d'interactions et de communications cellulaires propres au tissu où elles se différencient. Reste à comprendre comment se produit cette stabilisation.

Selon la vision classique, déterministe, de la biologie moléculaire, cette stabilisation est programmée dans le génome : des régulations spécifiques de gènes aboutissent à la différenciation selon un schéma codé dans le génome. Toutefois, la réalisation d'un tel schéma nécessiterait des régulations fines et des niveaux précis d'expression de gènes qui semblent incompatibles avec l'expression hautement aléatoire des gènes dans les cellules souches.



La descendance d'une unique cellule souche cancéreuse, ou CSC *(en vert)*, est révélée par fluorescence dans une tumeur bénigne de la peau chez une souris. Ce type de techniques de traçage de lignées cellulaires *in vivo* a démontré l'existence des CSC.

Une théorie alternative serait de considérer que les gènes s'expriment de façon probabiliste et que l'apparition des caractéristiques de différenciation est un phénomène aléatoire. Dans ce cas, l'expression des gènes ne serait stabilisée qu'*a posteriori*, lors d'un processus de sélection, par l'environnement cellulaire, des cellules qui expriment les caractéristiques «adéquates»: seules les cellules capables d'établir des interactions et des communications stables et stabilisatrices avec cet environnement seraient conservées. Par exemple, seules les cellules qui porteraient à leur surface l'arsenal de protéines capable de communiquer avec des cellules du foie seraient préservées dans le foie.

Ce processus en deux phases, en particulier le rôle des interactions cellulaires durant la stabilisation de l'expression génique au cours du développement, pourrait expliquer, quand on inverse le phénomène, la cancérisation. Ce processus pourrait être lié à la perte de cet équilibre tissulaire (*voir De l'importance de rester en contact, par J.-P. Capp, page 40*) : la conséquence serait la production de cellules déstabilisées du point de vue de l'expression génique, soit des cellules indifférenciées ou dédifférenciées, et donc des cellules souches cancéreuses, les CSC.

Or de telles cellules sont bel et bien incriminées dans ces étapes précoces du cancer. La notion de CSC, très ancienne, a connu un regain d'intérêt depuis quelques années grâce à de nombreuses confirmations expérimentales qui laissent entrevoir des interventions thérapeutiques plus efficaces. Cette théorie des CSC postule que la croissance de la tumeur est sous-tendue par une population de cellules qui ont conservé des caractéristiques de cellules souches.

Seule une faible proportion des cellules d'une tumeur serait ainsi capable de soutenir la croissance de celle-ci. Elles fourniraient en se divisant des cellules filles dont la différenciation n'est qu'incomplète et qui prolifèrent rapidement (contrairement aux CSC). Ces cellules formeraient la majorité de la tumeur.

De fait, ces cellules filles ne s'autorenouvellent pas, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas capables de donner des cellules filles dans le même état de différenciation qu'elles-mêmes. De plus, elles sont incapables de former de nouvelles tumeurs dans des animaux sains (*voir la figure page ci-contre*). Sur ces deux points, elles se distinguent des CSC.

L'hypothèse des CSC résout plusieurs questions. D'abord, elle explique mieux l'origine de l'hétérogénéité fonctionnelle et cellulaire au sein des tumeurs, car des types cellulaires diversifiés peuvent être générés à partir de cellules peu différenciées. Ensuite, elle offre un nouveau regard sur l'apparition de résistances thérapeutiques. Détaillons.

VAINCRE LES RÉSISTANCES?

Depuis les débuts des chimios et des radiothérapies, les phénomènes de résistance sont connus, décrits et craints. Même les nouvelles thérapies ciblées, visant un ou plusieurs gènes spécifiques, entraînent elles aussi l'apparition rapide de cellules résistantes, ce qui oblige à les coupler à des chimiothérapies standards, avec une efficacité le plus souvent limitée. Les biologistes ont émis plusieurs hypothèses pour expliquer ces résistances et l'une d'elles implique les CSC.

Ces cellules, nous l'avons vu, prolifèrent peu dans la tumeur, contrairement aux cellules filles plus différenciées qu'elles produisent. Or la majorité des traitements chimio et radiothérapeutiques ciblent les cellules prolifératives (*voir la figure page suivante*) en visant justement les processus de leur multiplication. Les CSC échapperaient ainsi aux traitements et accumuleraient encore plus d'altérations génétiques, développeraient de nouvelles résistances et les transmettraient à leurs nouvelles cellules filles, ce qui entraînerait des cancers secondaires plus résistants aux traitements que les tumeurs primaires.

Ce phénomène a déjà été observé notamment dans des cancers du sein où, suite à un traitement chimiothérapeutique, les tumeurs secondaires présentaient une augmentation significative de la proportion de CSC, car seules les autres cellules avaient été tuées par le traitement. Les CSC seraient donc responsables de la >

ULB

récurrence de la tumeur, après une période d'apparente rémission. Un constat similaire a été fait sur des glioblastomes (une tumeur du cerveau). Les CSC seraient donc seules capables de soutenir la croissance tumorale et d'autoriser la résurgence tumorale après un échec thérapeutique.

D'autres études ont renforcé la théorie des CSC. Par exemple, leur rôle est désormais mis en évidence dans le développement de tumeurs solides endogènes (cerveau, intestin, peau...). Ces études ont exploité des techniques de traçage de lignées cellulaires *in vivo* pour démontrer l'existence des CSC (*voir la figure page précédente*), leur conclusion étant qu'il est nécessaire de cibler et d'éliminer les CSC pour éradiquer le cancer. Cet objectif est un vrai défi en raison de la faible prolifération de ces cellules. On ne peut donc viser la division de ces cellules.

La théorie du cancer qui se développe actuellement est une variante de la théorie génétique classique: en plus des mutations incriminées classiquement, on doit ajouter celles des gènes de l'autorenouvellement et d'autres gènes spécifiques aux cellules souches. De plus, certains mettent en avant le fait que les oncogènes classiques sont capables de provoquer une «reprogrammation épigénétique» des cellules: ils contribueraient moins au développement des cancers en induisant la prolifération cellulaire qu'en provoquant cette «reprogrammation développementale» de la cellule touchée. Au niveau épigénétique, l'état cancéreux correspond bien à un retour à un état permissif de la chromatine, une forme ouverte, et à une «perte de l'information développementale» à ce niveau: le profil d'expression des gènes correspondant à un type cellulaire différencié disparaît.

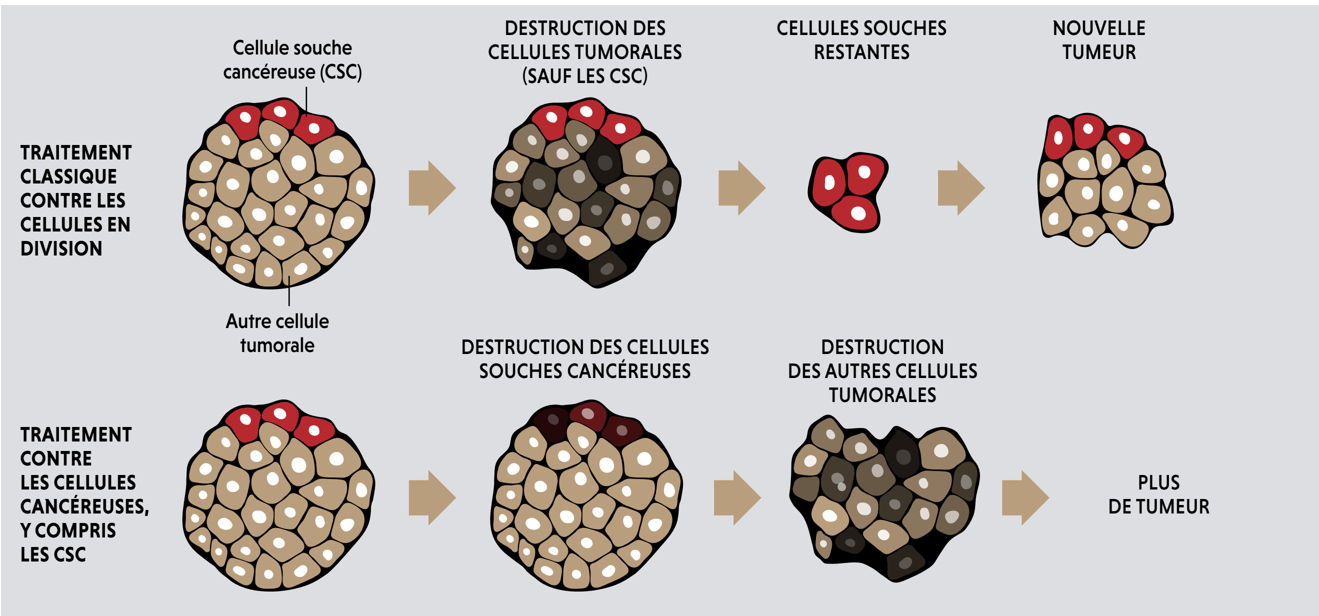
Cette «reprogrammation» due aux altérations génétiques initiatrices du cancer aurait donc pour effet de «réinitialiser» le statut épigénétique et d'expression génique de cellules initialement saines. La conséquence serait la présence de CSC et une différenciation aberrante et pathologique de ces cellules. En outre, les événements génétiques initiaux qui auraient pour rôle principal de provoquer cette reprogrammation tumorale deviendraient inutiles pour la progression tumorale dès lors que la reprogrammation est achevée. Cela expliquerait pourquoi ces altérations ne sont plus ensuite maintenues ou observées communément.

LA CELLULE ORIGINELLE

Une autre question majeure concerne la «cellule initiale» des cancers. En d'autres termes, trouve-t-on à l'origine des cancers une cellule souche normale ou une cellule différenciée qui se dédifférencie? La première hypothèse est étayée par une étude décrivant la corrélation mathématique entre la fréquence d'apparition des cancers dans certains tissus et celle des divisions des cellules souches à la base du renouvellement de ces tissus, et donc à la fréquence des mutations qui apparaissent dans ces cellules au fil de leurs divisions.

Ce travail retentissant a été très largement relayé par la presse généraliste, parfois par le biais d'interprétations abusives. En effet, les auteurs de ce travail, Cristian Tomasetti et Bert Vogelstein, de l'université Johns-Hopkins, à Baltimore, aux États-Unis, en ont conclu qu'une part de la fréquence plus élevée de ces cancers peut être expliquée par des divisions cellulaires plus nombreuses, et donc

Certaines tumeurs contiennent des cellules souches cancéreuses (CSC) qui s'autorenouvellent et produisent d'autres cellules plus différenciées qui constituent l'essentiel de la tumeur. Les médicaments anticancéreux actuels peuvent éliminer la plupart des cellules différenciées en division, mais pas les CSC *(en haut)*. Ces cellules survivantes peuvent ensuite permettre le repeuplement de la tumeur. Le ciblage des CSC et des cellules en division serait nécessaire pour l'éradication complète de la tumeur *(en bas)*.



par un plus grand nombre de mutations qui risquent de toucher des gènes importants pour le développement d'un cancer.

« LA FAUTE À PAS DE CHANCE »

Mais le fait qu'ils aient associé le terme de «malchance» à cette influence a entraîné des raccourcis et des conclusions hâtives selon lesquelles une majorité de ces cancers est due à des mutations dont il n'existe aucun moyen de se prémunir. Ainsi, il ne serait pas nécessaire de surveiller son mode de vie et d'éviter l'exposition à certains environnements ! Au-delà du caractère critiquable de plusieurs aspects de ce travail, et des maladresses des chercheurs dans certaines formulations, il est surtout symptomatique du poids donné au rôle des mutations dans le cancer, qui motive aussi les études de génomique sur cette maladie.

Toutefois, malgré cette étude, les deux hypothèses (cellule souche normale ou cellule différenciée qui se dédifférencie) semblent possibles, même si des mutations dans des oncogènes connus n'ont qu'un impact très limité sur l'expansion de cellules souches qui se situent dans leur niche. En effet, ces mutations communes ne confèrent qu'un avantage compétitif très limité et les cellules mutées sont, facilement et de façon stochastique, remplacées par des équivalents «normaux» provenant des cellules voisines, même si l'on connaît des exceptions.

En revanche, des mutations au sein de cellules osseuses (les ostéoblastes) qui constituent, avec d'autres, la niche où logent les cellules souches hématopoïétiques (à l'origine des cellules du sang), suffisent à générer des leucémies (des cancers du sang). Dans ce cas, les interactions des cellules souches avec leur niche importeraient plus pour le développement cancéreux que leur contenu génétique (*voir la figure page suivante*).

De plus, certaines données rendent le concept de CSC flou, peut-être parce que l'on cherche, au même titre que pour les cellules souches normales, à les définir précisément de façon moléculaire. Par-delà leur origine, c'est la question de leur proportion dans la tumeur et de leurs caractéristiques qui pose des problèmes aigus dans le cadre actuel. Un faisceau d'arguments remet profondément en cause cette vision de l'origine génétique de la maladie, notamment le fait que la fréquence des CSC dans une tumeur dépend du système expérimental utilisé pour les isoler.

Cette question de leur fréquence a été révélée en 2008 par une étude qui, alors que l'on pensait que les CSC constituaient de 0,0001 à 0,1% de la masse tumorale, a permis d'identifier jusqu'à 25% de CSC lorsque des cellules cancéreuses humaines (de mélanomes) sont transplantées dans des souris immunodéficientes. De plus, aucun marqueur moléculaire spécifique permettant de les différencier des autres cellules tumorales n'a pu être mis en évidence.

Cette différence majeure serait liée à l'environnement où les cellules cancéreuses essayent de proliférer, car les mêmes auteurs ont montré qu'un protocole identique à celui utilisé dans une précédente étude donnait la même faible fréquence de cellules tumorigènes (0,0001%). En revanche, cette proportion augmente par diverses modifications du protocole original (allongement de la période d'observation, injection avec un environnement riche en composants extracellulaires pour augmenter la viabilité des cellules, ou hôte plus immunodéficient).

Les cellules souches cancéreuses échapperaient aux traitements et formeraient des cancers secondaires plus résistants

La fréquence des CSC dépend donc de la méthode employée, les interactions cellulaires semblant jouer un rôle crucial. La théorie des CSC s'en trouve grandement compliquée, voire mise en difficulté. Ainsi des cellules qui apparaissent non tumorigènes peuvent le devenir en présence d'un microenvironnement approprié. Une définition trop rigide des CSC ne serait donc pas réaliste.

Ces observations mettent à nouveau l'accent sur le rôle important de l'environnement où les cellules prolifèrent. De plus, les «marqueurs» des CSC sont instables. Les CSC semblent pouvoir apparaître fréquemment au sein d'une population de cellules cancéreuses, ce qui indique que l'état de CSC peut être acquis par n'importe quelle cellule à tout moment. Il a été démontré qu'au moins certains marqueurs utilisés pour identifier les CSC ne sont pas stables.

Par exemple, au sein des populations de cellules de mélanome humain, seule une sous-population exprime l'enzyme JARID1B. Comparée aux cellules de mélanome qui ne l'expriment pas, cette sous-population de cellules prolifère peu, ce qui les désignerait comme >

CSC. Mais étonnamment, la production de l'enzyme qui semble être un marqueur de cellules souches (les cellules qui la fabriquent sont plus tumorigènes) est dynamique: l'enzyme peut apparaître fréquemment dans des cellules qui en étaient dépourvues initialement. Inversement, des CSC de glioblastome peuvent synthétiser divers marqueurs de différenciation et contribuer tout de même à l'initiation tumorale et s'autorenouveler.

Ces résultats troublants ont amené certains chercheurs à proposer un modèle stochastique (dit aussi dynamique) des CSC où chaque cellule d'une tumeur a le pouvoir d'agir comme une CSC. Les variations de ce pouvoir seraient dues à des fluctuations intrinsèques aux cellules et à d'autres de leur environnement (*voir la figure ci-contre*). Rappelons que dans le modèle hiérarchique classique, une cellule quitte l'état «souche» de façon irréversible, aucune de ses descendantes ne pouvant le rétablir. Il semble donc difficile de définir les CSC sur la base de marqueurs moléculaires stables. Cette instabilité d'expression génique les rapproche encore une fois des cellules souches normales.

Ce modèle stochastique questionne les stratégies thérapeutiques qui cibleraient uniquement les CSC, car elles ne seraient efficaces au moment du traitement que sur une sous-population de cellules qui pourraient être ensuite remplacées par des cellules cancéreuses qui redeviendraient des CSC. Il serait plus pertinent de cibler l'instabilité elle-même.

LE RÔLE DE L'ÉNERGIE

Une autre hypothèse très étudiée aujourd'hui pour expliquer l'hétérogénéité et l'instabilité épigénétique des cellules souches touche au métabolisme énergétique. En effet, tout un ensemble d'éléments expérimentaux indique de nombreuses connexions entre la pluripotence et l'activité métabolique des cellules. Par exemple, la stimulation de la voie métabolique nommée glycolyse (qui déclenche la conversion du glucose en énergie) par des agents chimiques ou la culture des cellules en conditions adéquates permet la transformation de cellules différenciées en cellules souches. L'inhibition de la glycolyse ou la stimulation d'une autre voie nommée phosphorylation oxydative a l'effet inverse.

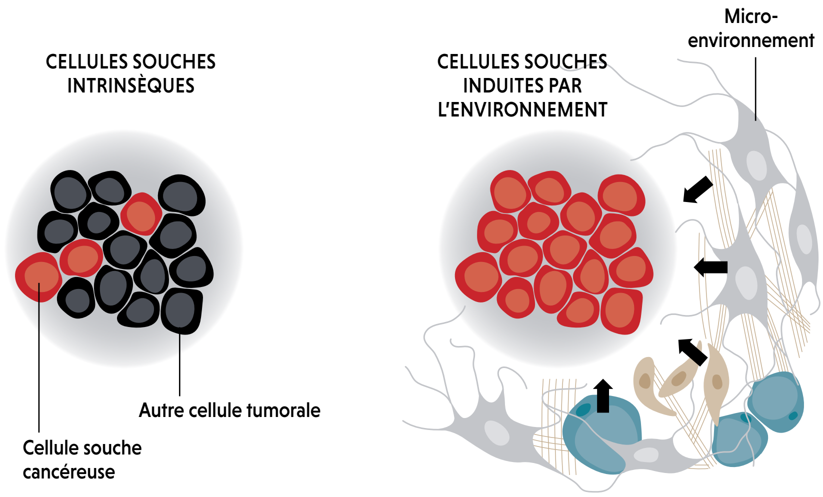
Ces résultats sont cohérents avec le fait que la différenciation des cellules souches embryonnaires s'accompagne d'un basculement métabolique d'un type glycolytique vers un type oxydatif. Le lien entre le statut très dynamique, relâché, de la chromatine des cellules souches et le métabolisme tient à ce que celui-ci produit des molécules impliquées dans les modifications de la chromatine. Ainsi, des fluctuations de leur concentration en fonction de l'activité métabolique des cellules se traduiraient directement par des changements globaux de l'état d'ouverture de la chromatine, et donc par des modifications du niveau de variabilité de l'expression génique. Un métabolisme favorisant la production de molécules utilisées pour ouvrir la chromatine favoriserait une expression plus générale et aléatoire du génome, ce qui fonde le caractère de cellule souche.

TRAITER PAR LA DIFFÉRENCE

Qu'en est-il des traitements à l'aune du renouveau de la théorie des CSC? Il a suscité un regain d'intérêt pour un type de thérapie délaissé jusqu'ici: la thérapie par la différenciation. L'idée est de provoquer la différenciation des CSC afin de les rendre plus sensibles aux médicaments classiques et, ainsi, d'entraîner plus facilement leur mort.

Diverses stratégies ont été imaginées pour y parvenir. Il s'agit par exemple de cibler des gènes spécifiques des CSC ou de cibler les «niches» où ces cellules sont maintenues dans la tumeur. Les tentatives de thérapies par la différenciation ont été nombreuses depuis trente ans, avec toutefois peu de succès. Seul un traitement contre la leucémie aiguë promyélocytaire est clairement fondé sur ce principe. Pourquoi un tel échec alors que le principe semble être pertinent au vu des données les plus récentes de la biologie du cancer?

Ces essais étaient fondés sur une vision très déterministe de la différenciation et tentaient de faire exprimer ou réexprimer par les cellules des gènes de la différenciation en partant du principe que cela suffirait à les stabiliser et à arrêter leur prolifération. Or nous avons vu que l'identité des cellules souches ne réside pas tant dans le fait d'exprimer ou non des gènes précis que dans le caractère instable de ces cellules, tant du point de vue génétique que phénotypique. C'est donc cette instabilité et cette plasticité qu'il faut viser en priorité, mais encore faut-il en comprendre l'origine. ■



Plutôt que déterminé par des facteurs intrinsèques aux cellules *(à gauche)*, l'état de cellule souche cancéreuse (CSC) pourrait être lié à l'environnement dans lequel se trouvent les cellules *(à droite)* et à leur comportement aléatoire (lié à l'expression génique hautement aléatoire). Dans ce modèle dit stochastique ou dynamique, toutes les cellules cancéreuses pourraient devenir CSC.

BIBLIOGRAPHIE

E. BATLLE ET H. CLEVERS, Cancer stem cells revisited, *Nature Medicine*, vol. 23, pp. 1124-1134, 2017.

C. TOMASETTI ET B. VOGELSTEIN, Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions, *Science*, vol. 347, pp. 78-81, 2015.

G. DRIESSENS *ET AL.*, Defining the mode of tumour growth by clonal analysis, *Nature*, vol. 488, pp. 527-530, 2012.

J.-P. CAPP, *Nouveau regard sur les cellules souches*, Éditions Matériologiques, 2015.

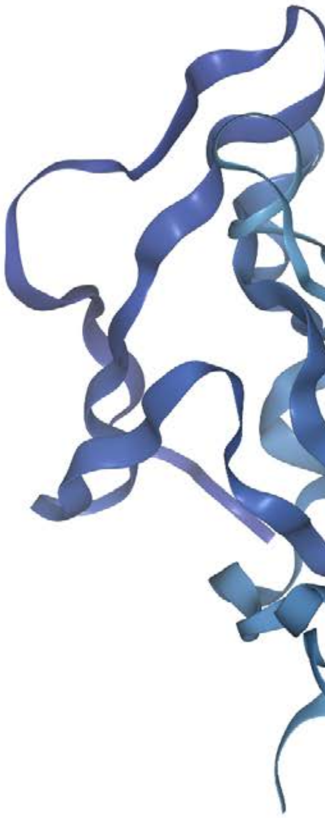
L'ESSENTIEL

- **Le cancer est affaire de mutations dans la séquence de l'ADN du génome, mais pas seulement. Un autre type de modifications, dites épigénétiques, joue un rôle clé dans cette maladie.**
- **Ces modifications influent notamment sur l'expression des gènes et participent au déclenchement et au développement tumoral.**
- **En identifiant les mécanismes à l'origine de ces altérations, et les acteurs qui en sont responsables, on espère développer une nouvelle gamme de médicaments, les épithérapies.**
- **Elles sont progressivement testées dans des essais cliniques aux résultats encourageants, notamment lorsqu'elles sont associées à d'autres traitements.**

L'AUTEURE



SOUHILA MEDJKANE
Maître de conférences au laboratoire Épigénétique et destin cellulaire (CNRS UMR 7216), à l'université Paris-Diderot.



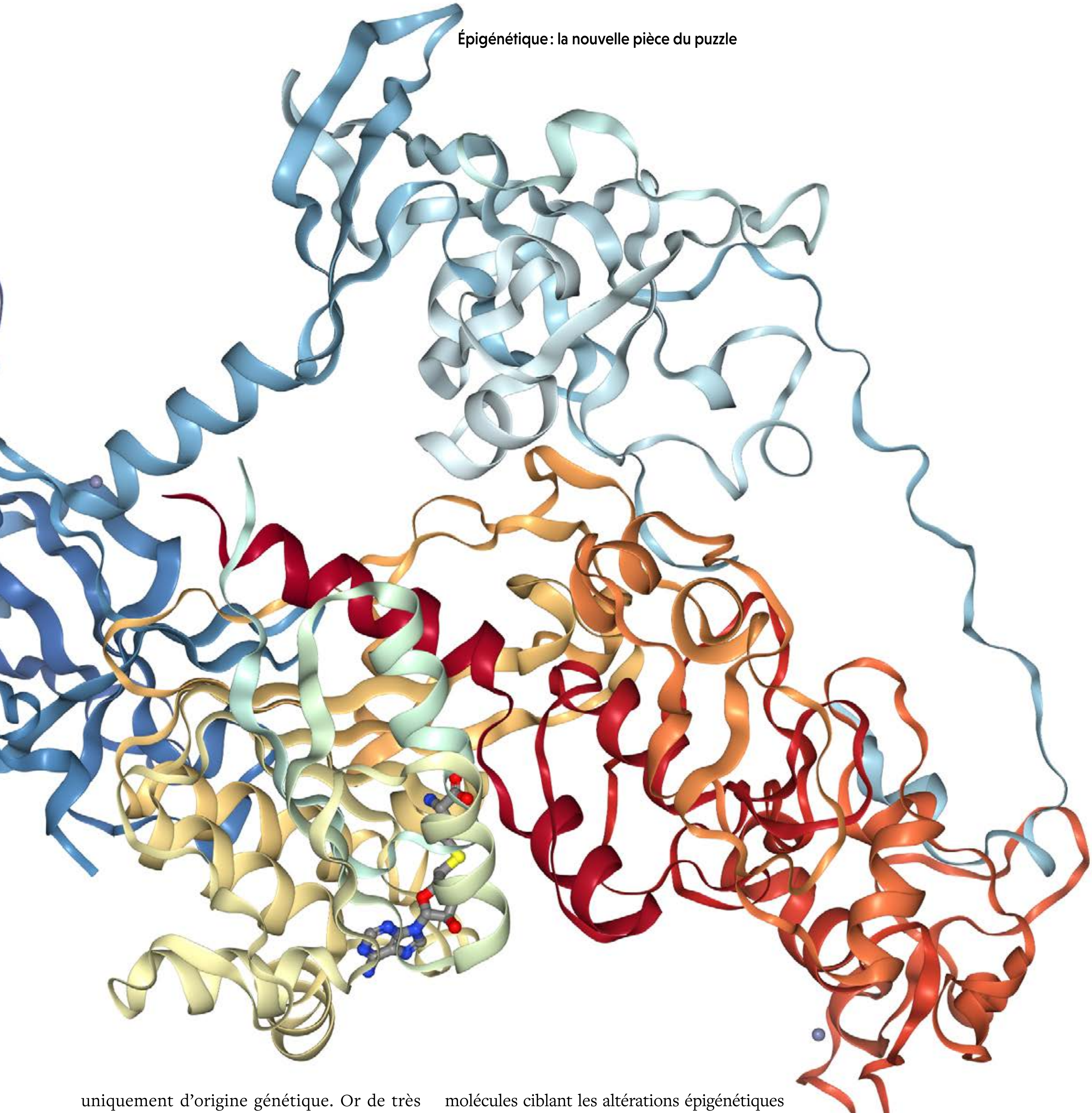
Épigénétique : la nouvelle pièce du puzzle

L'épigénétique rassemble les processus moléculaires régulant l'expression des gènes sans changements de la séquence d'ADN. Ils jouent un rôle important dans les cancers et sont donc la cible d'une nouvelle classe de médicaments : les épithérapies.

Un être humain est constitué d'environ 200 types de cellules différentes. Elles sont pourtant dotées du même patrimoine génétique, les 23 paires de chromosomes héritées par la cellule œuf au moment de la fécondation. Comment cet ADN commun peut-il s'exprimer de façon différente au moment du développement embryonnaire de façon que se différencient les cellules de la peau, du foie, de la rétine et bien d'autres encore? La réponse tient en un seul mot: épigénome.

Il s'agit d'un ensemble de modifications de l'ADN (sans changements de la séquence) et des protéines nommées histones autour desquelles il s'enroule (*voir les Repères, page 6*). Grâce à cet épigénome, variable selon les cellules, certains gènes pourront s'exprimer, d'autres non. Chaque cellule jouera ainsi sa partition.

Ce rôle central dans le développement embryonnaire a son revers : l'épigénome intervient également dans le cancer. En effet, cette maladie a longtemps été considérée comme



uniquement d'origine génétique. Or de très nombreuses études ont mis en évidence l'implication majeure des modifications épigénétiques, qui en modulant la structure de l'ADN, participent à la genèse et à la progression tumorale. Ainsi, récemment, l'équipe de Melissa Southey, de l'université de Melbourne, en Australie, a mis en évidence 24 sites de modifications épigénétiques associés à l'apparition d'un cancer du sein.

La découverte de la composante épigénétique apporte un souffle nouveau et plein d'espoir pour le développement de thérapies alternatives, puisque contrairement aux altérations génétiques qui sont stables, les altérations épigénétiques, elles, sont réversibles. De fait, des dizaines de molécules ciblant les altérations épigénétiques dans les cancers sont à l'étude. Les premiers résultats indiquent que les effets indésirables seraient limités.

L'IDENTITÉ D'UNE CELLULE

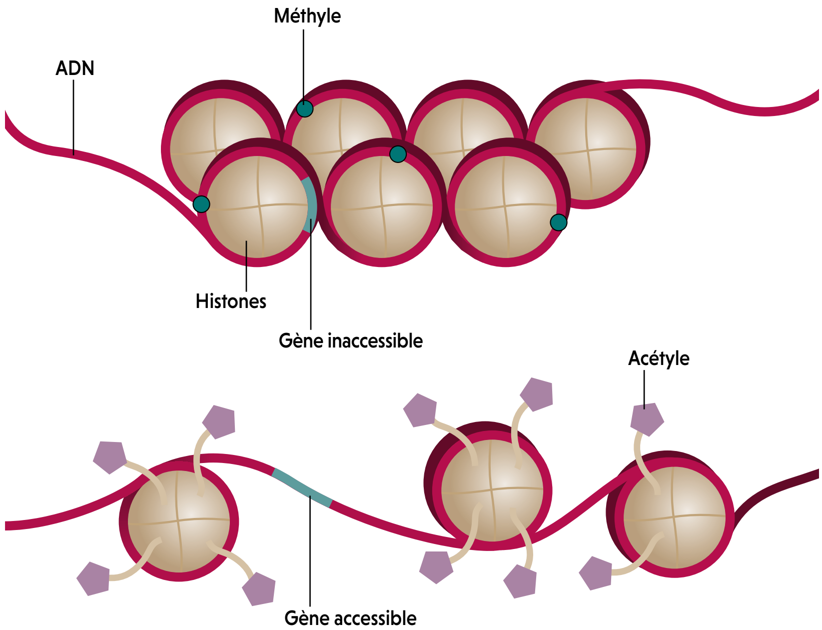
Le génome de chacune de nos cellules, l'équivalent de six milliards de lettres, soit deux mètres d'ADN, s'enroule autour de plusieurs millions de protéines histones, formant un complexe macromoléculaire hautement régulé nommé chromatine. Plus précisément, les histones sont regroupées par huit (on parle d'octamère), l'ensemble formant avec l'ADN un nucléosome. Ainsi, la chromatine est constituée d'une succession de nucléosomes dont le niveau

L'ADN-méthyltransférase (ici, la structure de cette protéine) est une enzyme qui ajoute parfois des groupes méthyles sur l'ADN (non représentés ici) de façon aberrante. La conséquence peut être un cancer. >

de compaction est déterminant pour l'activité du génome, en particulier pour la transcription des gènes. Ainsi, une chromatine décondensée facilitera l'accessibilité du gène qui pourra alors s'exprimer et permettre à la cellule de se multiplier par exemple (*voir la figure ci-contre*). En revanche, une chromatine resserrée interdit l'expression des gènes devenus inaccessibles à la machinerie cellulaire. L'épigénétique désigne l'ensemble des changements de la structure chromatinienne, en l'absence de modifications de la séquence d'ADN, et qui sont héritables au cours des divisions cellulaires.

La chromatine est le socle essentiel à travers lequel les facteurs environnementaux peuvent moduler l'expression des gènes et par conséquent modifier la biologie des cellules. Les altérations de la chromatine contribuent grandement au développement de pathologies dont le cancer. Les mécanismes conduisant aux changements profonds du paysage épigénomique des cellules cancéreuses livrent peu à peu leurs secrets.

Quelle est la nature des modifications épigénétiques qui modulent l'architecture et la plasticité chromatinienne? On répertorie les méthylations de l'ADN, les modifications chimiques des histones, le repositionnement des nucléosomes le long de l'ADN et d'autres processus que nous n'aborderons pas ici.



L'accès aux gènes *(en bleu)* est déterminé par des modifications chimiques de l'ADN *(en rouge)* et des histones *(en marron)*, les protéines autour desquelles il s'enroule. L'ajout *(en haut)* de groupes méthyles *(en vert)* sur l'ADN entraîne le resserrement de l'ensemble (la chromatine): les gènes sont inaccessibles et ne s'expriment pas. À l'inverse, la fixation de groupes acétyles *(en violet)* sur les histones relâche la chromatine et favorise l'expression des gènes *(en bas)*.

ÉCRIRE, LIRE ET EFFACER

Schématiquement, trois types de protéines participent aux changements de la chromatine: les « writers », les « readers » et les « erasers » (*voir la figure page ci-contre*). Un « writer » est une enzyme qui modifie chimiquement l'ADN ou les histones. Ces altérations sont reconnues par des protéines « readers » qui sont recrutées pour instruire un état chromatinien plus ou moins accessible. Enfin, des protéines « erasers » effacent les modifications et rendent réversible le processus. Le séquençage du génome de milliers de tumeurs a révélé l'existence fréquente de mutations des « writers », « readers » et « erasers », qui contribuent aux changements du paysage épigénomique dans le cancer. Comment ces variations épigénétiques sont-elles mises en place au cours de la cancérogenèse? Quelles fonctions exactes jouent-elles?

Depuis les années 1990, et surtout 2000, de nombreux travaux ont montré l'influence de l'épigénome sur les processus de multiplication, différenciation, survie, et invasion cellulaire. Autant de mécanismes essentiels au bon fonctionnement de la cellule, et dont l'altération favorise le processus de cancérogenèse et de progression métastatique. La perte de l'intégrité de l'épigénome se fait notamment au travers d'épimutations qui vont activer des oncogènes ou inactiver des suppresseurs de tumeurs, qui sont respectivement des accélérateurs ou des agents limitants au développement tumoral.

L'épigénétique offre une plasticité aux cellules prémalignes qui peuvent, à travers un processus stochastique, générer des programmes géniques alternatifs favorables aux cellules cancéreuses. Tandis que de nombreuses modifications épigénétiques restent passagères et inconséquentes, d'autres, dites épimutations motrices, sont sélectionnées, car elles confèrent une meilleure aptitude aux cellules cancéreuses à évoluer dans leur microenvironnement.

Parmi les altérations épigénétiques majeures observées au sein des tumeurs figure la méthylation aberrante de l'ADN. Cette réaction, la première modification épigénétique mise en évidence, correspond à l'ajout d'un groupe méthyle (CH_3) sur la base cytosine de l'ADN. Chez les mammifères, cette méthylation est assurée par les ADN méthyltransférases, notée DNMT (*voir la figure page précédente*) et est réversible grâce à l'action « eraser » des enzymes TET. Dans les cancers, le profil de méthylation de l'ADN est profondément altéré et constitue à lui seul une signature puisqu'il permet de distinguer des cellules normales de cellules tumorales.

Ces dernières années, les biologistes ont découvert deux conséquences majeures des altérations du profil de méthylation de l'ADN contribuant au processus de cancérogenèse: un remodelage global de l'architecture du génome et des changements de méthylation locaux affectant l'expression des gènes.

Ainsi, on observe une sous-méthylation globale du génome qui génère une instabilité génomique généralisée et conduit à des remaniements chromosomiques. Ces phénomènes qui augmentent la mutabilité du génome constituent des moteurs de la progression tumorale.

Récemment, une étude a mis en lumière une stratégie originale de réorganisation de la chromatine au travers de la perte de liaison de facteurs de transcription à l'ADN. Ainsi, l'hyperméthylation des sites de liaison du facteur CTCF, qui est un régulateur de l'architecture chromatinienne, diminue la fixation de ce dernier à l'ADN et perturbe la topologie chromosomique participant ainsi à la formation de tumeurs cérébrales.

Par ailleurs, on observe dans les cancers une hyperméthylation localisée notamment au niveau des promoteurs (des séquences où s'initie l'expression) de gènes suppresseurs de tumeurs. Cette méthylation anormale conduit à une perte d'expression de ces derniers, réduisant ainsi les garde-fous garant du bon fonctionnement de la cellule. On observe également une sous-méthylation de certains oncogènes: ils s'expriment plus fortement et contribuent donc au processus tumoral.

À L'ÉPREUVE DE L'ENVIRONNEMENT

Dans certains cancers, des mutations des gènes *DNMT* et *TET* ont été identifiées, mais elles restent anecdotiques. Le vieillissement et l'exposition aux substances cancérigènes de l'environnement peuvent altérer l'épigénome. De même, la nutrition pourrait jouer un rôle, comme tend à le montrer une découverte récente: la vitamine C serait essentielle à l'action des enzymes TET. En outre, le stress cellulaire lié aux inflammations chroniques modifie l'épigénome. De nombreux travaux en cours s'attachent à préciser les effets de ces facteurs environnementaux.

La modulation de l'état de méthylation du génome reste une importante source de plasticité et d'adaptabilité pour la cellule cancéreuse qui peut s'adapter à son environnement et aux contraintes physiques et métaboliques qu'elle rencontre. La compréhension de l'installation de ces méthylations aberrantes et de leurs conséquences sur l'architecture globale du génome offre des opportunités pour concevoir de nouvelles thérapies, ainsi que pour identifier des biomarqueurs et des indicateurs pronostics des cancers.

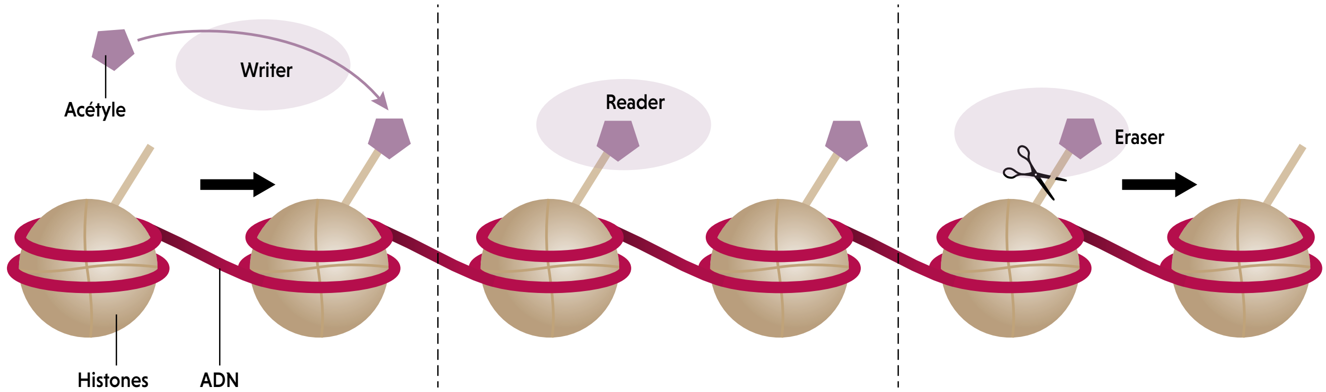
L'ADN n'est pas le seul à être altéré épigénétiquement dans les cancers. Ainsi, les histones peuvent elles aussi subir un grand nombre de modifications chimiques au niveau de certains acides aminés. Les plus étudiées sont les acétylations (fixation d'un CH_3-CH_2) et les méthylations, des transformations assurées respectivement par des enzymes acétylases et des méthylases. Ces réactions chimiques sont réversibles grâce aux désacétylases (HDAC) et déméthylases (KDM).

Acétylations et méthylations sont spécifiquement reconnues par des protéines « readers » qui en réaction modifient la structure chromatinienne. L'acétylation des histones conduit à l'ouverture de la chromatine tandis que l'effet de la méthylation varie selon l'histone et le site méthylé. Ensemble, ces modifications des histones influent de façon dynamique sur l'état de la chromatine et, partant, l'expression génique.

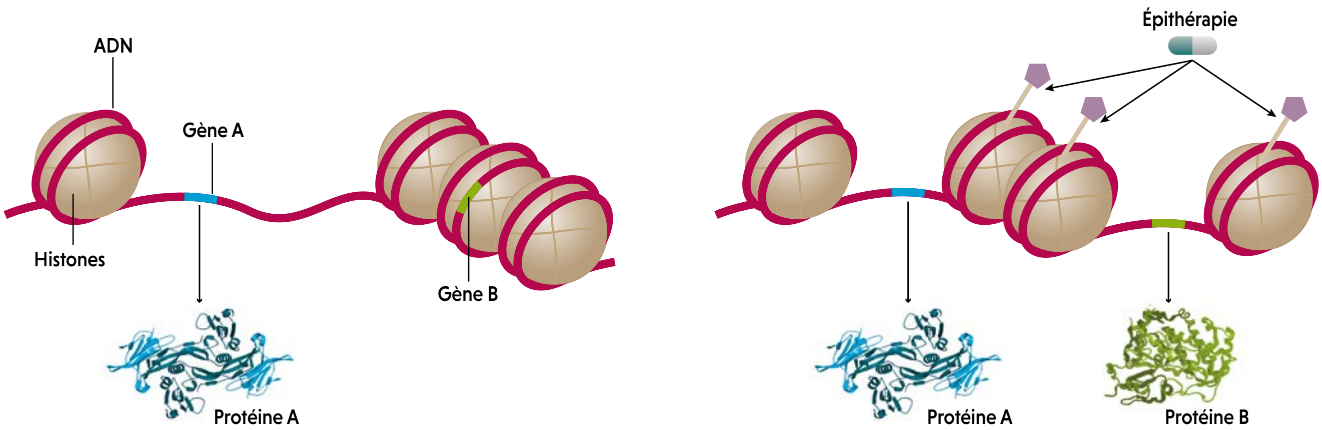
Le séquençage a révélé que plus de 50% des cancers humains sont associés à des mutations des enzymes impliquées dans l'organisation de la chromatine. Ces mutations touchent aussi bien les « writers », « readers » que les « erasers ». On ignore si ces mutations sont la cause ou la conséquence de l'apparition du cancer, mais leur prévalence et leur récurrence plaident pour un rôle clé dans la progression tumorale.

Un exemple intéressant est celui de la protéine EZH2 qui, *via* la méthylation d'histones, entraîne une compaction locale de la chromatine et une répression de la transcription en cet endroit. EZH2 peut de la sorte réprimer un large éventail de gènes de façon très sélective. Ainsi, des mutations activatrices de EZH2 peuvent être oncogéniques dans les lignées de lymphocytes B, tandis que les mutations

Les modifications des histones requièrent la participation de trois types de protéines : les « writers », les « readers » et les « erasers » (respectivement, les « écrivains », les « lecteurs » et les « effaceurs »). Les premières modifient l'ADN ou les histones avec des groupes chimiques, méthyle ou acétyle. Les secondes reconnaissent les modifications des histones modifiées, tandis que les dernières les suppriment. Avec ces trois types de protéines, la configuration de la chromatine est contrôlée et l'expression des gènes régulée.



>



Des épithérapies peuvent rétablir un profil épigénétique normal et soigner les cancers. À gauche, l'expression du gène A est normale, mais l'absence de groupes acétyles *(en violet)* sur les histones empêche celle du gène B. Une épithérapie peut apporter ces acétyles *(en violet)* et rendre accessible le gène B, un possible suppresseur de tumeurs.

> inverses, inhibitrices, sont tumorigènes dans certaines leucémies des lymphocytes T. De plus, plusieurs travaux établissent un lien direct entre le métabolisme de la cellule et les régulations épigénétiques. Ainsi, certains gliomes (des tumeurs du cerveau) et leucémies sont caractérisés par des mutations dans des gènes d'enzymes métaboliques affectant les modifications des histones et participent ainsi à la tumorigènese.

Enfin, après les méthylations de l'ADN et les modifications chimiques des histones, le repositionnement des nucléosomes le long de l'ADN interviendrait également dans les cancers. De fait, des mutations ont été identifiées pour certains membres des complexes de remodelage de la chromatine dans un large éventail de cancers. Ces complexes modulent la structure de la chromatine par glissement, éviction ou remplacement des nucléosomes le long de l'ADN faisant ainsi fluctuer l'accessibilité des gènes. Leurs mutations modifient l'organisation de la chromatine, participant ainsi au processus tumoral.

VERS DES THÉRAPIES ÉPIGÉNÉTIQUES

Notons que dans les cancers, la frontière entre génétique et épigénétique est ténue, voire inexistante. En effet, certaines mutations de régulateurs épigénétiques modifient l'épigénome, et entraînent en conséquence des altérations du génome en favorisant les instabilités génomiques, ces dernières constituant un important levier d'adaptabilité pour les tumeurs. Les altérations génétiques et épigénétiques représentent deux processus étroitement connectés. Peut-on intervenir pour réparer ou au moins atténuer les altérations épigénétiques mises en cause dans les cancers ? C'est le postulat des thérapies épigénétiques.

Elles consistent à reprogrammer l'épigénome altéré des cellules cancéreuses, de façon à inverser, au moins partiellement, l'expression des gènes spécifiques au cancer (*voir la figure ci-dessus*). Nous avons vu que les cellules tumorales présentent des changements importants de l'épigénome qui participent à l'initiation et la progression tumorale. De plus, les cellules cancéreuses modulent leur épigénome pour résister aux chimiothérapies et échapper à la surveillance immunitaire de l'hôte.

Pour y remédier, les biologistes recherchent de nouveaux médicaments capables de modifier le paysage épigénétique, notamment la méthylation de l'ADN et les modifications des histones. Les protéines « writer », « reader » et « eraser » sont souvent des enzymes ou des protéines reconnaissant de petites modifications chimiques et représentent ainsi des cibles thérapeutiques idéales. On distingue deux grandes stratégies thérapeutiques, l'une utilisant des thérapies qui ciblent l'épigénome dans sa globalité et la seconde qui cible des régions localisées du génome.

Les inhibiteurs des enzymes ADN méthyltransférases (DNMT) et des histones désacétylases (HDAC) provoquent des changements à grande échelle dans l'expression génique. L'espoir est, notamment, de rétablir l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs. Les inhibiteurs des DNMT ont été utilisés dans les essais cliniques en tant qu'agents anticancéreux classiques il y a plus de quarante ans déjà, avec peu de succès. L'intérêt a été ravivé récemment lorsque les mécanismes d'action de ces médicaments ont été découverts.

Lors d'essais cliniques, au moins 15 % des patients atteints de syndrome myélodysplasique ou de leucémies myéloïdes aiguës ont vu leur espérance de vie améliorée grâce à l'azacitidine et à son dérivé, la décitabine, deux médicaments épigénétiques.

Malgré les fréquentes résistances à ces thérapies, ces résultats ont motivé l'approbation par la FDA des inhibiteurs des DNMT pour le traitement de ces cancers. De plus, certains inhibiteurs des HDAC ont été approuvés pour

le traitement des lymphomes T cutanés ou périphériques et du myélome multiple pharmacorésistant lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres médicaments. La réponse aux traitements varie d'un patient à l'autre et reste difficile à prédire, probablement parce que la sous-méthylation globale a divers effets.

L'identification de mutations de régulateurs chromatiniens dans les cancers a également conduit au développement de thérapies ciblées. Des inhibiteurs de l'EZH2 entraînent la destruction sélective des cellules cancéreuses portant des mutations de ce gène et des essais cliniques sont en cours chez des patients atteints de lymphome. Des inhibiteurs d'une déméthylase (KDM1A) ont été mis au point et semblent particulièrement efficaces contre certains cancers du poumon.

Un effort important est mené dans le développement d'épithérapies alternatives ciblant les « readers ». On peut supposer que ces thérapies de précision, de par leur spécificité d'action, entraîneront des effets secondaires mesurés.

ÉPITHÉRAPIES ET AUTRES THÉRAPIES

Dans le domaine des épithérapies, comme dans d'autres, les combinaisons de thérapies seront vraisemblablement plus efficaces que les monothérapies. Les combinaisons médicamenteuses les plus explorées inhibent simultanément la méthylation de l'ADN et la désacétylation des histones. Les conclusions quant à l'efficacité de cette association demeurent contradictoires. Néanmoins, un essai clinique encourageant mené sur 65 patients atteints d'un type de cancer du poumon, le plus meurtrier à travers le monde, montre que 3 % d'entre eux présentent des rémissions durables.

La combinaison de thérapies épigénétiques et de chimiothérapie classique ciblant des facteurs de croissance et des molécules de signalisation intracellulaires donne également des résultats prometteurs et continue d'être testée. De surcroît, le traitement de patients atteints de cancers de l'ovaire par des agents déméthylants semble améliorer la réponse à des chimiothérapies. D'autres essais cliniques sont en cours pour confirmer ces résultats.

Qu'en est-il des associations d'épithérapies avec les immunothérapies, ces traitements récents sur lesquels on fonde aujourd'hui beaucoup d'espoir (*voir Débrider l'immunité, par J. Wolchok, page 70*) ?

De nombreux cancers échappent à la détection immunitaire : les cellules tumorales ne sont donc plus éliminées par l'organisme. Des travaux suggèrent que le traitement par des inhibiteurs des DNMT ou des HDAC inverse l'évasion immunitaire en augmentant l'activité des interférons (des molécules qui coordonnent et stimulent le système immunitaire). Ces épithérapies favorisent également l'expression des antigènes tumoraux de surface et des protéines dites du CMH, deux facteurs essentiels de la reconnaissance par les cellules immunitaires.

Des patients traités par épithérapie réagissent ensuite mieux à une immunothérapie

Des patients atteints de formes avancées de cancers du poumon, traités conjointement par des inhibiteurs de DNMT et HDAC, réagissent mieux à une immunothérapie ultérieure. Ce résultat met en lumière le potentiel de l'utilisation conjointe des médicaments épigénétiques et d'une immunothérapie. Les biologistes doivent identifier les mécanismes utilisés par ces médicaments épigénétiques pour modifier la réponse immunitaire et limiter les phénomènes d'échappement.

L'adage « pour vaincre ton ennemi, tu dois le connaître » est d'autant plus pertinent pour le cancer qu'il est une maladie extrêmement polymorphe. La compréhension de la dynamique des changements épigénétiques, la connaissance des acteurs ainsi que l'identification des épimutations à l'origine des cancers restent une priorité.

La thérapie épigénétique suscite un important engouement. Pour preuve, plus d'une trentaine de médicaments sont en cours d'essai clinique. Un effort majeur est déployé pour développer des composés qui ciblent chacun des acteurs épigénétiques identifiés, dans l'espoir que certains d'entre eux s'avèrent cliniquement efficaces. L'association de la thérapie épigénétique à d'autres thérapies telles que les chimiothérapies et les immunothérapies sont des axes de développement prometteurs. Ils constituent une formidable opportunité pour développer des stratégies alternatives de lutte contre le cancer. ■

BIBLIOGRAPHIE

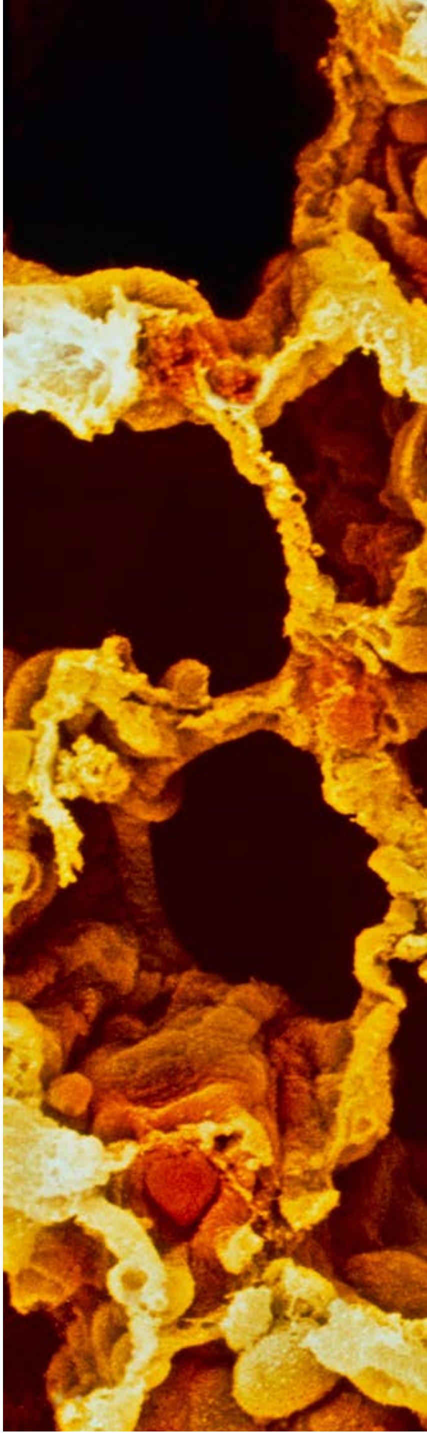
J. JOO *ET AL.*, Heritable DNA methylation marks associated with susceptibility to breast cancer, *Nature Communications*, vol. 9, art. 867, 2018.

W. FLAVAHAN *ET AL.*, Epigenetic plasticity and the hallmarks of cancer, *Science*, vol. 357, p. 266, 2017.

S. PFISTER ET A. ASHWORTH, Marked for death: targeting epigenetic changes in cancer, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, vol. 6, pp. 241-263, 2017.

P. JONES *ET AL.*, Targeting the cancer epigenome for therapy, *Nature Reviews Genetics*, vol. 17, pp. 630-641, 2016.

S. BAYLIN ET P. JONES, Epigenetic Determinants of Cancer, Cold Spring Harb. *Perspect. Biol.*, vol. 16, pp. 241-263, 2016.



L'ESSENTIEL

- Dans la lutte contre le cancer, les thérapies ciblées atteignent leurs limites à cause de l'hétérogénéité : dans une tumeur, toutes les cellules ne sont pas identiques.
- Ces thérapies sont fondées sur l'idée que l'origine du cancer est génétique.
- Une autre explication permettra peut-être de dépasser ces limites: une tumeur surviendrait lorsqu'une perturbation fait perdre aux cellules le contact avec leur environnement.
- Rétablir ce contact pourrait normaliser les cellules cancéreuses.

L'AUTEUR



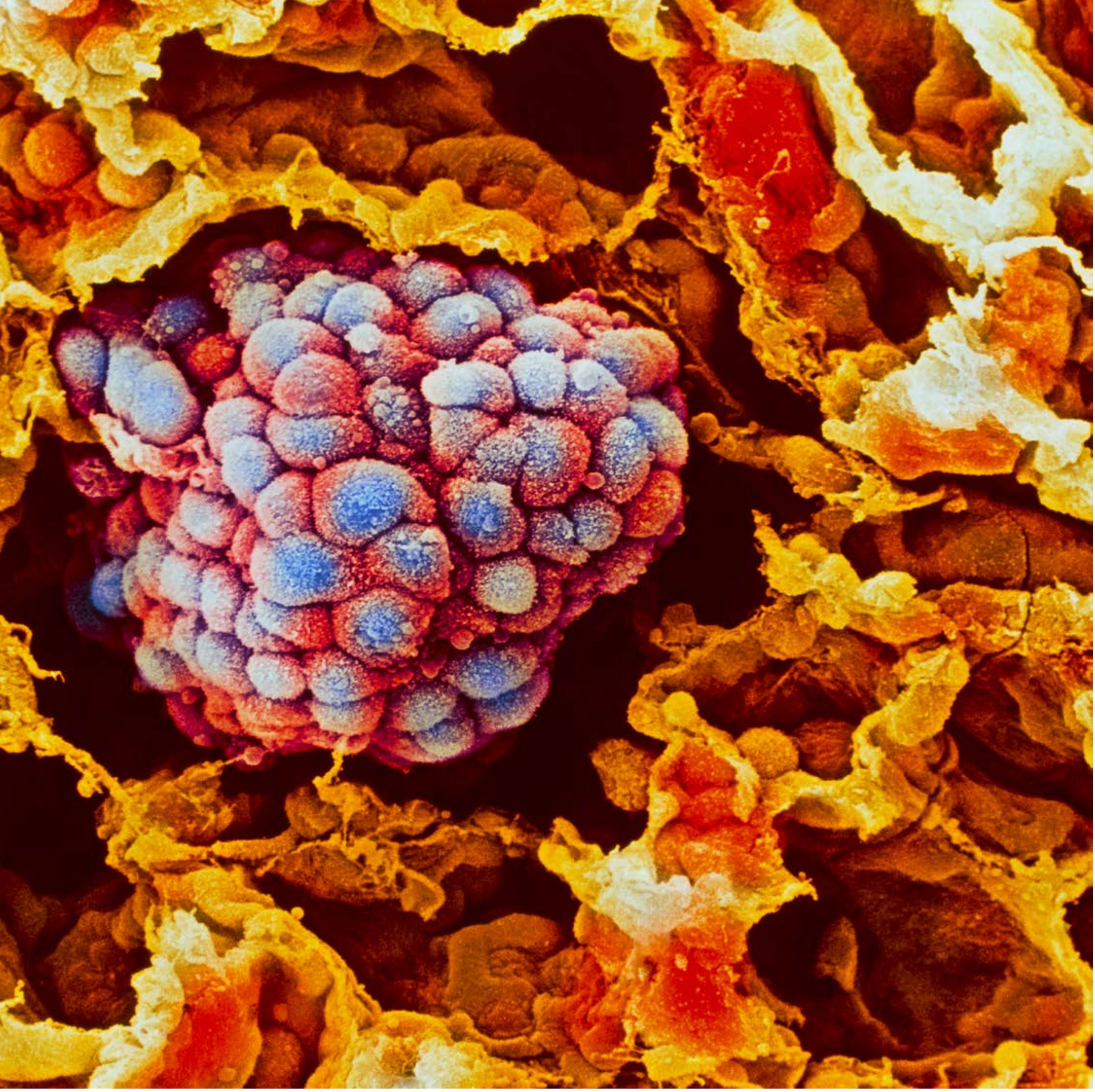
JEAN-PASCAL CAPP
du Laboratoire d'ingénierie des systèmes biologiques et des procédés, est maître de conférences à l'Insa de Toulouse.

De l'importance de rester en contact

Et si la cause première des cancers n'était pas une altération des gènes, mais un défaut de communication des cellules avec leur environnement ? Rétablir le contact pallierait les limites des thérapies actuelles.

Une théorie domine les recherches actuelles sur les cancers : celle de l'origine génétique de ces maladies. Selon cette théorie, pour qu'une tumeur se développe, une cellule du tissu d'origine doit acquérir des modifications génétiques lui permettant d'échapper au contrôle que le tissu exerce sur la prolifération cellulaire. Ses cellules filles commencent alors à envahir le tissu jusqu'à rompre ses barrières et provoquer des métastases grâce à l'acquisition de nouvelles modifications génétiques qui leur confèrent un avantage de croissance et les rendent plus agressives. Le déclenchement du processus se situe bien ici au niveau génétique, et c'est une cellule unique qui en est à l'origine.

Une grande part de l'arsenal thérapeutique déployé contre les cancers se fonde sur ce schéma. Pourtant, malgré d'indéniables succès, les médecins sont encore loin de pouvoir venir à bout de ces maladies. Des résultats récents invitent à élargir le champ de vision et à ne plus se contenter du niveau cellulaire. En



Quelle est l'origine des tumeurs, telle celle-ci *(en bleu)*, observée par microscopie électronique dans une alvéole d'un poumon humain ? Peut-être une perturbation de l'environnement local des cellules.

s'intéressant à l'ensemble du tissu où se développent les cancers, on découvre l'importance des interactions des cellules avec leur voisinage dans les processus de cancérogenèse. C'est une nouvelle façon d'envisager la maladie, et peut-être une porte qui s'ouvre sur de nouvelles possibilités thérapeutiques.

LA GÉNÉTIQUE FAIT FLORES

Avant d'y venir, dressons le bilan du modèle «tout génétique», qui fait encore recette. Depuis quelques années, la recherche sur le cancer bénéficie des progrès technologiques qui permettent de séquencer des génomes de plus en plus facilement et à bas coût. Les publications qui recensent les altérations génétiques contenues dans les cellules cancéreuses se multiplient. On dispose désormais d'une description précise du contenu génétique de cellules issues de nombreux types de cancer, et de multiples tumeurs de chaque type.

Ces données sont les premières à confirmer l'ampleur de la complexité génétique des cancers, suspectée depuis longtemps. Dans de nombreux cancers des tissus solides, les altérations se comptent en dizaines de milliers de mutations et en dizaines de modifications plus vastes des chromosomes (pertes ou gains de morceaux de chromosomes ou de chromosomes entiers). La situation est en général moins complexe pour les cancers des tissus liquides, tel le sang, sans toutefois être simple.

Dans tous les cas, il s'agit d'un instantané de la situation au moment du prélèvement. Même si l'on peut dans certains cas reconstruire l'histoire génétique de la tumeur, il reste difficile de >

> cerner la dynamique et l'enchaînement des événements qui ont conduit à l'accumulation de ces modifications génétiques. Pour effectuer un premier tri, on considère que toutes les mutations n'ont pas le même poids: certaines, dites motrices, ont un rôle important dans la progression de la maladie, tandis que les autres, dites passagères, ne constituent qu'un bruit de fond de peu d'importance.

Par définition, les mutations motrices confèrent aux cellules un avantage dans le processus évolutif qu'est la cancérogenèse. On devrait donc les retrouver dans de nombreuses cellules. C'est d'ailleurs grâce à la recherche de populations de cellules portant les mêmes mutations que les méthodes informatiques aident à reconstituer l'histoire génétique des tumeurs. Pourtant, les choses ne sont pas aussi simples…

Dans la lignée de ces travaux, on assiste désormais à une véritable course au séquençage. Elle vise, d'une part, à mieux comprendre la genèse des pathologies et à trouver les mutations motrices dans chaque cas, et, d'autre part, à faire émerger de potentielles cibles thérapeutiques. Oncologues et biologistes du cancer affirment que la révolution génomique est en marche et que l'on pourra bientôt établir la « carte d'identité » génétique de chaque tumeur. Cela permettra de définir le cocktail de traitements qui entraînera la guérison. Toutefois, ces stratégies se heurtent à un obstacle majeur: l'hétérogénéité génétique interne des tumeurs. En effet, il est maintenant bien établi que celles-ci sont constituées de sous-populations souvent génétiquement très hétérogènes.

LA FIN DU MODÈLE GÉNÉTIQUE

On comprend donc les limites de stratégies thérapeutiques qui ciblent des gènes altérés dans les cellules cancéreuses: il est fort probable que des cellules n'y soient pas sensibles, car dépourvues des altérations ciblées. Mais alors, ne suffirait-il pas de séquencer le génome de plusieurs parties de la tumeur pour prendre en compte cette hétérogénéité et éviter les résistances dues à ce phénomène ? Non, car chaque séquençage concernera toujours une population cellulaire limitée et les séquences obtenues ne représenteront qu'une moyenne du génome des cellules de la zone considérée. Les altérations peu fréquentes, par exemple, ne seront pas détectées.

Or depuis 2012 et les premiers séquençages de génomes de cellules uniques issues de tumeur, on sait que l'hétérogénéité génétique va jusqu'à l'échelle de la cellule individuelle. Et puisque les génomes sont parfois très hétérogènes d'une cellule cancéreuse à l'autre, il est donc aussi probable que les cellules d'une même zone de la tumeur soient génétiquement divergentes. Dans des cas de cancer du rein, il a même été impossible de détecter une mutation motrice commune dans des cellules séquencées individuellement.

C'est un coup dur pour les thérapies ciblées contre des altérations génétiques spécifiques, car, au moins dans certains cas, des cellules d'un même cancer ne semblent pas avoir beaucoup d'altérations génétiques en commun, voire aucune. Mais c'est aussi une remise en question du modèle génétique de l'origine des cancers: si aucune mutation motrice commune n'est observée, comment imaginer que des mutations sont à l'origine du processus?

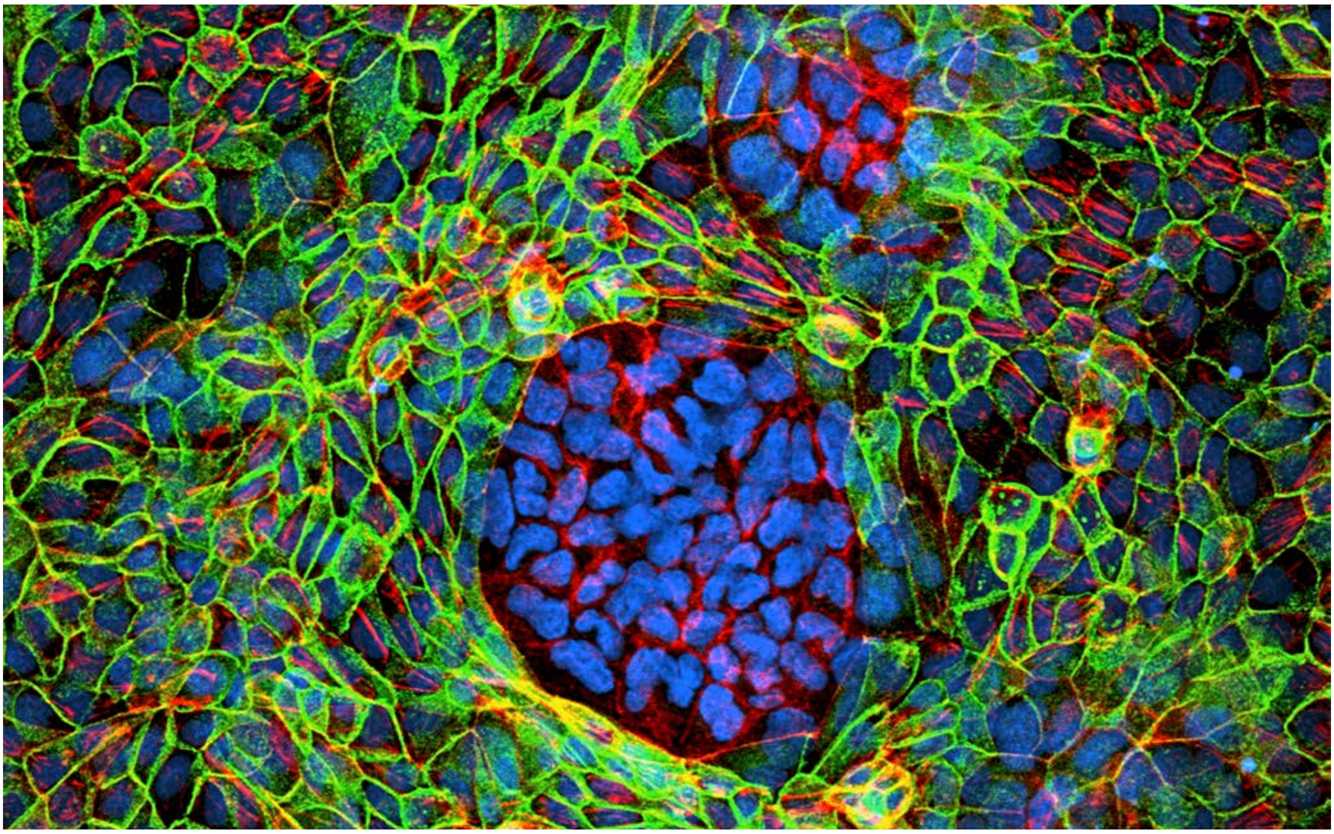
On peut toujours arguer que les mutations initiales ont été « diluées » ou ont disparu au cours de l'évolution de la tumeur, ne constituant plus un avantage sélectif pour les cellules. Mais on peut aussi remettre en question la conception de l'origine des cancers au vu de ces résultats pour appréhender différemment les stratégies thérapeutiques. C'est ce que nous allons faire !

De fait, le cancer est de plus en plus considéré comme une maladie tissulaire, et non plus cellulaire. Cette vue résulte de nombreuses études où la perturbation tissulaire peut être l'inducteur ou le répresseur de l'état cancéreux, nous y reviendrons. Néanmoins l'origine génétique de la maladie reste largement acceptée (la préexistence nécessaire de cellules mutées et le rôle d'initiateur des mutations ne sont le plus souvent pas remis en cause).

Pourtant, de nouvelles données bousculent ces idées. Par exemple, on a repéré des mutations oncogéniques dans les tissus normaux et mis en évidence la capacité de ces tissus à éliminer les cellules mutantes pour empêcher l'initiation de la tumeur. En outre, des lésions précancéreuses peuvent se développer sans mutation oncogénique. Enfin, on a découvert que des modifications épigénétiques, de l'expression génique ou de l'environnement cellulaire, peuvent précéder l'émergence de cellules génétiquement anormales et cancéreuses.

Ces données pour la plupart récentes remettent en question le modèle génétique du commencement du cancer. Les altérations épigénétiques en particulier sont de plus en plus reconnues comme étant capables de déclencher le cancer (*voir Épigénétique : la nouvelle pièce du puzzle, par S. Medjkane, page 34*), au même titre que les altérations génétiques, en fournissant la plasticité de l'expression génique nécessaire à la cancérogenèse. Des travaux récents sur le cancer du poumon ont montré que les changements épigénétiques induits par l'exposition chronique à la fumée de cigarette précédaient nécessairement la cancérisation produite par un oncogène. En fin de compte, un nombre croissant d'études suggèrent que les mutations ne sont pas les causes premières des cancers, mais seulement des facteurs qui en favorisent l'apparition.

Selon plusieurs modèles alternatifs, les altérations épigénétiques ou les perturbations



Ces deux îlots de cellules cancéreuses *(en bleu)* ne présentent plus les mêmes caractéristiques que leurs voisines normales *(en vert)*. Cette transformation pourrait être due à une perte de communication entre les cellules.

tissulaires seraient les événements initiateurs. Les modèles fondés sur la perturbation tissulaire sont particulièrement inspirés par des travaux montrant que la seule rupture tissulaire est capable de produire des tumeurs dans de nombreux modèles expérimentaux, notamment dans la genèse de leucémies lorsque l'os est affecté.

En revanche, ces modèles se distinguent sur le rôle des altérations génétiques : certains reconnaissent leur rôle crucial dans la progression du cancer sans leur préexistence nécessaire ; d'autres n'y voient qu'un effet secondaire du développement du cancer.

UNE MALADIE DU DÉVELOPPEMENT ?

Ainsi, une tumeur se formerait dans un tissu de l'organisme non pas à cause de la survenue d'une mutation, mais lorsqu'un changement dans l'environnement des cellules leur ferait perdre la communication avec leur entourage. Et si rétablir la communication entre cellules permettait d'éliminer la tumeur? Ces idées ne sont pas encore très répandues, mais pourraient, en changeant notre façon de voir et de combattre le cancer, offrir un moyen de dépasser les limites des stratégies thérapeutiques fondées sur la génétique.

En particulier, une théorie du développement, nommée ontophylogenèse, proposée à partir du début des années 1980 par le biologiste Jean-Jacques Kupiec, membre du centre Cavaillès, à l'École normale supérieure à Paris. Elle constitue une alternative aux schémas centrés sur les gènes, car ici, le génome produit des protéines de façon aléatoire, et l'environnement sélectif constitue le facteur déterminant dans l'acquisition de phénotypes stables.

Si la structure tissulaire est le fruit d'un tel équilibre trouvé lors de la « canalisation » des cellules au cours de la différenciation, toute rupture de cet équilibre pourrait déstabiliser les cellules différenciées. Dans ce cas, la différenciation et la quiescence des cellules ne seraient plus maintenues, car l'expression des gènes, aléatoire, ne serait plus contrôlée par le microenvironnement cellulaire. La variabilité de l'expression des gènes serait donc globalement augmentée, comme si les cellules différenciées se «dédifférenciaient», c'est-à-dire redevenaient indifférenciées.

Dans cette vision, le cancer serait donc une maladie du développement. La maladie apparaîtrait par exemple à cause d'une altération des membranes des cellules, des jonctions entre cellules, des molécules d'adhésion ou des molécules solubles, qui diffusent entre les cellules et constituent un mode d'interaction à distance, telles que les facteurs de croissance ou les hormones (*voir la figure page 45*). Le bisphénol A et d'autres perturbateurs endocriniens, des substances chimiques qui imitent le fonctionnement des hormones, sont une source possible de perturbation de ces interactions à distance. Ce phénomène est étudié >

notamment par Ana Soto et Carlos Sonnenschein, de la faculté de médecine de l'université Tufts, à Boston, qui militent eux aussi pour une vision plus tissulaire de la genèse des cancers.

On peut aussi imaginer que, à cause d'un défaut dans les communications cellulaires, des cellules souches normales de l'organisme ne parviennent pas à mettre en place les interactions cellulaires nécessaires à leur différenciation. Elles conserveraient alors des caractéristiques de cellules souches, mais échapperaient au contrôle du microenvironnement. Cette théorie expliquerait la présence de cellules aux propriétés de cellules souches dans le cancer, nommées cellules souches cancéreuses (*voir Des cellules souches au cœur des tumeurs, par J.-P. Capp, page 26*).

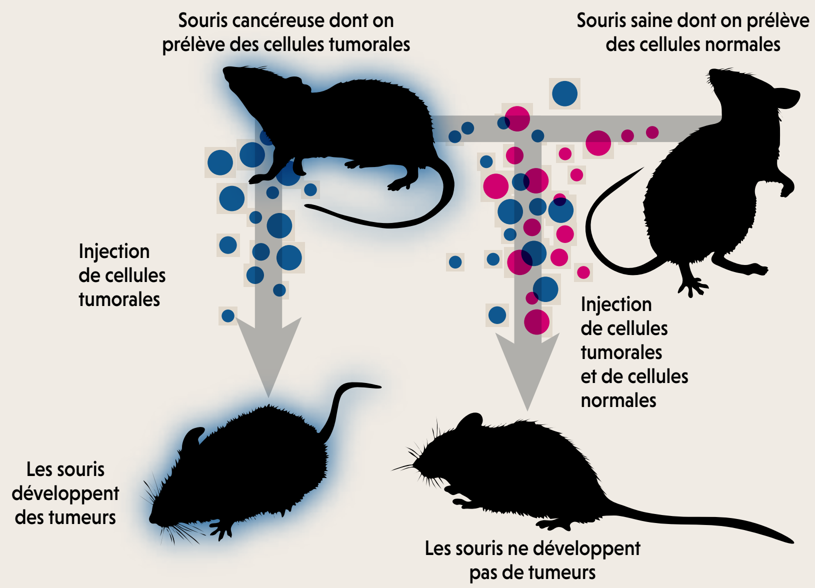
Que deviennent les mutations dans cette vision du cancer? Elles seraient un effet colatéral du défaut d'interaction cellulaire. Ce défaut perturberait les processus qui maintiennent l'intégrité génétique et épigénétique, ce qui favoriserait l'apparition aléatoire d'altérations génétiques ou épigénétiques. Certaines altérations seraient ensuite perpétuées en fonction de la pression sélective dans la tumeur. Cela ne signifie donc pas que le rôle de ces altérations est négligeable: dans ce modèle où un échec du contrôle microenvironnemental est à l'origine des cancers, si des cellules précancéreuses contiennent déjà de nombreuses modifications génétiques dues à des agents mutagènes ou des prédispositions génétiques au cancer, il est fort probable qu'elles seront plus agressives et plus rapides à proliférer que des cellules présentant peu d'altérations génétiques. La probabilité qu'une tumeur se forme augmente alors, mais seulement si l'environnement correct du tissu n'est pas maintenu.

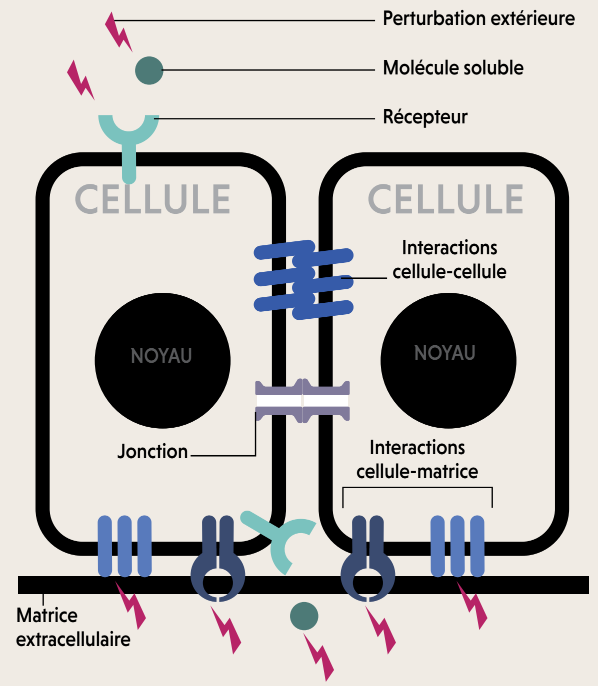
RÉTABLIR LE CONTACT

Il s'agit donc d'un renversement complet de perspective: la rupture de l'équilibre tissulaire est l'événement déclencheur, les altérations génétiques et épigénétiques sont des éléments promoteurs et accélérateurs. Plusieurs résultats expérimentaux qui ne trouvent pas leur place dans la théorie classique fondée sur les mutations génétiques peuvent être ici réinterprétés et former un

RENDRE NORMALES DES CELLULES CANCÉREUSES

Selon plusieurs études récentes, des cellules cancéreuses placées dans un environnement adéquat retrouvent un comportement normal. Dès 1975, Beatrice Mintz et Karl Illmensee, à Philadelphie, ont observé que l'injection de cellules de tératocarcinome (une tumeur des cellules germinales) dans des embryons précoces de souris supprime leur caractère cancéreux.
Et quand ces biologistes ont réimplanté chez la souris les embryons obtenus, constitués donc d'un mélange de cellules cancéreuses «normalisées» et de cellules de l'embryon original, ces embryons se sont développés normalement. Des cellules malignes incorporées dans l'embryon ont ainsi contribué à former une grande variété de tissus. En revanche, injectées dans la peau ou l'abdomen d'une souris adulte, les mêmes cellules restent cancéreuses et tuent la souris.
De même, lorsque des noyaux de cellules cancéreuses sont introduits dans des ovocytes de mammifères dont on a enlevé le noyau, leurs propriétés cancéreuses sont supprimées: les ovocytes obtenus produisent des cellules souches embryonnaires capables de donner une souris adulte. Par ailleurs, des cellules de carcinome du foie du rat forment des tumeurs lorsqu'elles sont injectées sous la peau, mais se comportent en cellules normales du foie lorsqu'elles sont transplantées dans leur organe et tissu d'origine, tant que le rat est jeune (les rats plus âgés développent en revanche des tumeurs).
En 2011, l'équipe de Gilbert Smith, à l'Institut américain du cancer, à Bethesda, a réalisé une expérience similaire avec des cellules mammaires de souris. Elle a montré que des cellules mammaires de souris rendues cancéreuses par l'introduction d'un virus se comportent normalement lorsqu'elles sont injectées avec des cellules mammaires normales pour régénérer une partie de la glande mammaire. Injectées seules, en revanche, elles produisent une tumeur (*voir la figure*).
Enfin, plusieurs expériences ont montré que la culture de cellules tumorales sur une couche de cellules normales permet parfois leur normalisation. Ce fut le cas de cellules de mammifères infectées par le virus du polyome ou irradiées aux UV, ou de cellules de poulet transformées par le virus du sarcome de Rous. Des cellules normales de peau peuvent aussi normaliser des cellules de papillomes, des tumeurs bénignes caractéristiques de la peau. Injectées ensemble dans la peau de souris, elles ne produisent aucun papillome.





La perturbation de molécules intervenant dans les interactions des cellules avec leur environnement serait à l'origine des cancers en déstabilisant l'organisation du tissu. Ces molécules sont des composés solubles tels que des facteurs de croissance ou des hormones, mais aussi leurs récepteurs, des protéines d'interaction ou de jonction entre cellules, ou encore des protéines de la membrane cellulaire interagissant avec la matrice extracellulaire.

cadre théorique expliquant de nombreuses propriétés cancéreuses. C'est notamment le cas de travaux montrant que les cellules cancéreuses se « normalisent » lorsqu'elles interagissent avec des cellules normales (*voir l'encadré page ci-contre*).

Dans cette théorie, c'est la rupture des interactions et des communications cellulaires qui déstabilise les cellules. On devrait donc chercher comment les stabiliser à nouveau en intervenant sur leurs relations avec le microenvironnement. En particulier, il s'agirait de rétablir des interactions similaires ou proches de celles qu'on trouvait dans le tissu d'origine. Comment ? En procédant en deux étapes.

Dans un premier temps, on rétablirait dans les cellules cancéreuses l'expression des gènes qui favorisent leurs interactions avec l'environnement. C'est possible en agissant par exemple au niveau épigénétique. Des molécules qui fonctionnent par ce biais sont en test actuellement pour rétablir l'expression de gènes provoquant la différenciation des cellules ou leur mort.

Toutefois, telle quelle, cette stratégie ne diffère pas de celles issues du modèle déterministe de la différenciation, dans lequel cette manipulation devrait suffire à stabiliser les phénotypes différenciés. Et on a vu qu'une telle approche n'est pas à la hauteur des attentes, peut-être parce que cette première étape ne suffit pas. En effet, sans une stabilisation artificielle de la réexpression des gènes de la différenciation, celle-ci risque de ne pas être maintenue, car elle constitue un désavantage pour les cellules : les gènes de la différenciation confèrent aux cellules des spécificités qui les rendent moins « passe-partout » et favorisent leur contre-sélection (leur élimination) au sein d'une population qui reste intrinsèquement instable.

Ainsi, dans un deuxième temps, il faut imaginer de quelle façon des gènes exprimés à nouveau pourraient le rester de façon pérenne. Ces gènes produisent notamment des protéines de la surface des cellules intervenant dans leurs interactions. Une solution consisterait donc à faire interagir ces protéines avec des molécules adéquates présentes dans le microenvironnement. On fournirait sous forme soluble des protéines ou de petites molécules capables d'interagir avec ces protéines de surface et de déclencher la signalisation intracellulaire qui stabilise leur expression, voire l'expression génique dans son ensemble.

Et en combinant l'action de plusieurs molécules agissant sur diverses protéines d'interaction (de façon à imiter l'environnement normal des cellules du tissu par de pseudo-interactions), on atteindrait un état de stabilisation équivalent ou presque à l'état différencié d'origine. Cette stabilisation empêcherait l'échappement tumoral ou la résistance thérapeutique, puisque ceux-ci sont dus à l'instabilité des cellules cancéreuses.

SORTIR DE L'IMPASSE

Il s'agit bien sûr d'un schéma général qui nécessite une approche particulière à chaque pathologie : identifier quelles molécules d'interaction sont les plus importantes à exprimer de nouveau et à stabiliser selon le type cellulaire qui est devenu cancéreux. Mais c'est surtout une proposition alternative pour sortir de l'impasse où entraîne le séquençage des cellules cancéreuses.

Quand en 2001, des biologistes ont séquencé un génome humain pour la première fois, on a pensé qu'on tenait une clé pour prévenir et soigner les maladies génétiques : il suffirait de rechercher les mutations associées aux maladies pour les soigner. De multiples équipes se sont lancées sur la piste génétique. Toutefois, dans de nombreux cas, l'approche n'a pas donné les résultats escomptés, et d'autres pistes sont envisagées. Les recherches sur le cancer arrivent à un tournant similaire. L'approche génétique a montré ses limites et il est plus que temps d'aborder cette maladie sous un autre angle. Celui proposé ici a l'avantage de contourner ces limites et de fournir une feuille de route concrète pour produire de nouveaux traitements. ■

BIBLIOGRAPHIE

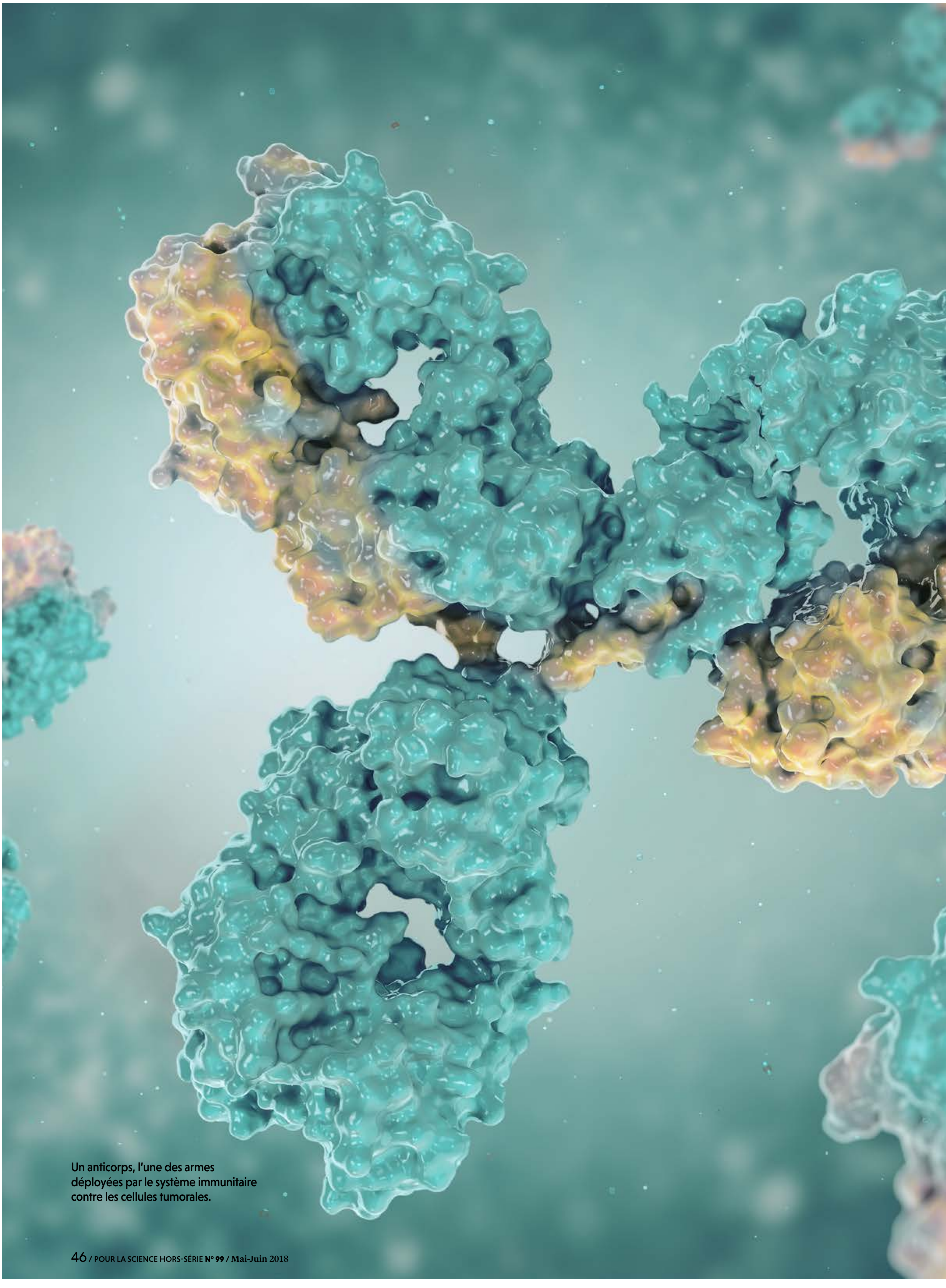
J.-P. CAPP, Tissue disruption increases stochastic gene expression thus producing tumors, cancer initiation without driver mutation, *Int. J. Cancer*, vol. 114, pp. 2408-2413, 2017.

N. MCGRANAHAN ET C. SWANTON, Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution, *Cancer Cell*, vol. 27, pp. 15-26, 2015.

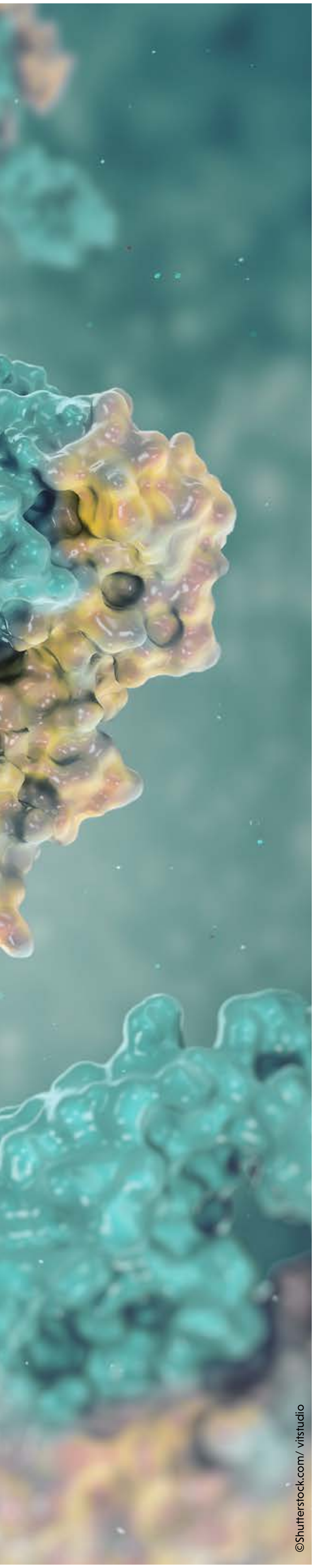
J.-P. CAPP, Le rôle des phénomènes aléatoires dans le cancer, *Med. Sci.*, vol. 30, pp. 693-698, 2014.

J.-P. CAPP, *Nouveau regard sur le cancer. Pour une révolution des traitements*, Belin-Pour la Science, 2012.

J.-J. KUPIEC, *L'Origine des individus*, Fayard, 2008.



Un anticorps, l'une des armes déployées par le système immunitaire contre les cellules tumorales.



RÉVEILLER L'IMMUNITÉ

L'arsenal des thérapies contre le cancer a longtemps consisté à viser directement les cellules tumorales. C'est le cas de la chirurgie, des radiothérapies, des chimiothérapies… Depuis peu, les stratégies ont évolué avec l'avènement des immunothérapies, dont l'idée consiste à faire de notre système immunitaire un allié. C'est toute une nouvelle panoplie de traitements anticancer qui a fait son apparition : des virus détournés, des lymphocytes génétiquement modifiés, des molécules qui débloquent le système immunitaire… Chacune de ces nouvelles pistes a conduit à des résultats prometteurs et parfois spectaculaires. Et on pense désormais à les combiner pour encore améliorer leur efficacité !

L'ESSENTIEL

- **Les virus remodelés pourraient infecter et détruire les cellules tumorales humaines sans trop affecter les tissus sains.**
- **Dans les cellules tumorales, ces virus dits « oncolytiques » se répliquent et produisent une armée de clones viraux capables de chercher et d'infecter plus de cellules cancéreuses.**
- **Près d'une dizaine de virus sont aujourd'hui testés chez l'homme comme thérapies uniques ou combinées avec des traitements existants.**
- **Plutôt que d'inhiber le système immunitaire, les chercheurs essaient désormais d'en faire un allié des virus pour combattre la tumeur.**

LES AUTEURS



DOUGLAS MAHONEY est professeur assistant à l'université de Calgary, au Canada.



DAVID STOJDL est professeur associé à l'université d'Ottawa et chercheur au Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario.



GORDON LAIRD est journaliste notamment pour CNN, BBC, NPR... Il a remporté plusieurs prix.

Des virus anticancer

Contre certains cancers, des virus conçus pour cibler les cellules tumorales sont d'une redoutable efficacité. Il s'agit désormais de tirer parti de ce succès.

En 1904, en Italie, une femme a été confrontée successivement à deux événements mortels. D'abord, on lui a diagnostiqué un cancer du col de l'utérus, puis elle a été mordue par un chien. Les médecins l'ont alors vaccinée contre la rage à cause de la morsure et, surprise, son « énorme » tumeur a disparu. Cette « miraculée » a vécu jusqu'en 1912.

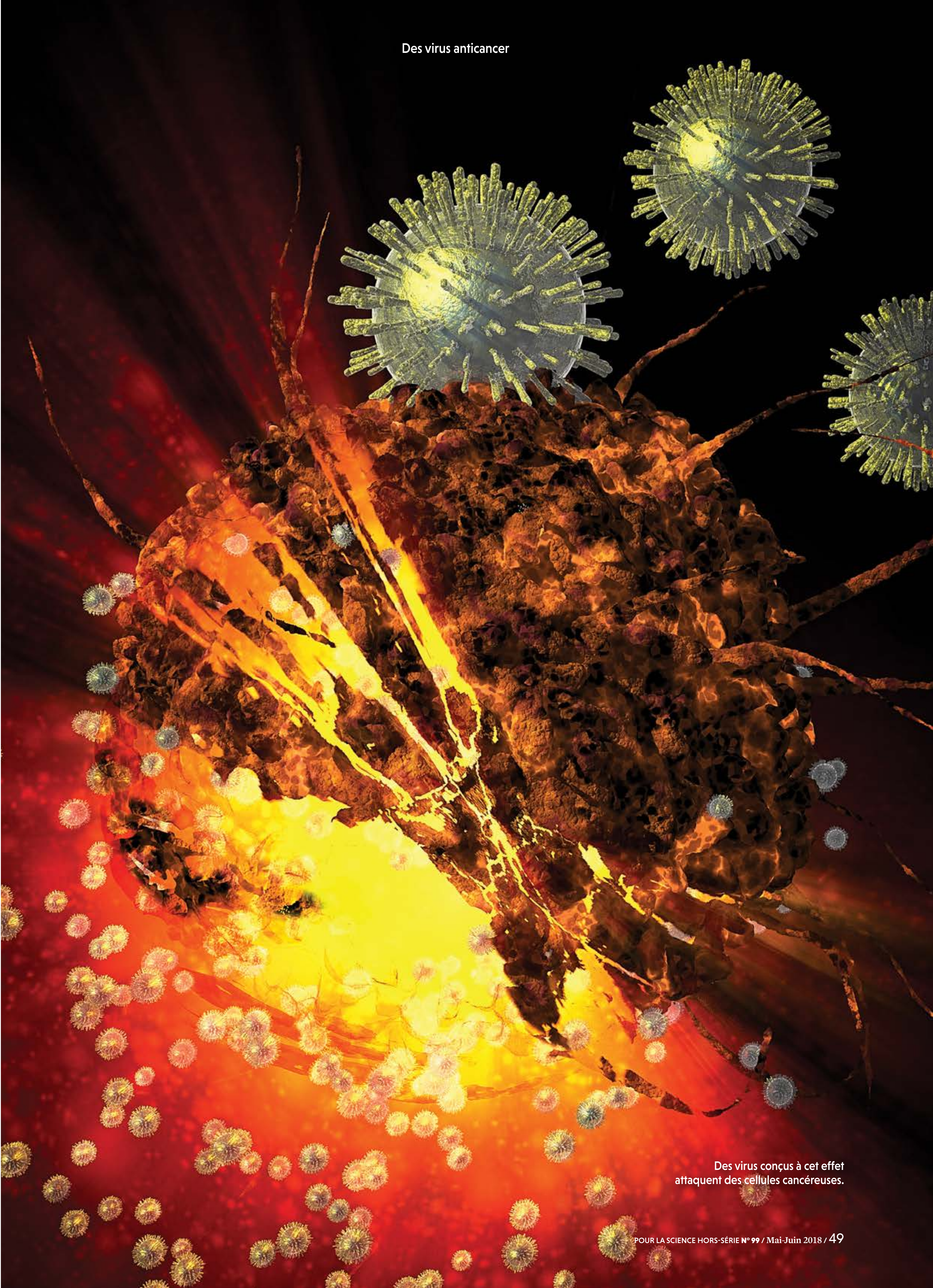
Par la suite, d'autres patientes italiennes atteintes du même cancer ont également reçu un vaccin similaire, qui consistait à l'époque en un virus de la rage actif, mais affaibli. Comme on le nota dès 1910, certaines tumeurs se sont résorbées, vraisemblablement parce que les virus affaiblis ont réussi à tuer le cancer en protégeant de la rage. Toutes ont fini par rechuter et sont décédées, mais la virothérapie oncolytique, c'est-à-dire le traitement des cancers par des virus ciblant les cellules malignes, était née !

HEURS ET MALHEURS D'UN VIRUS

Les chercheurs qui se sont intéressés à cette technique ont rencontré quelques succès sur des animaux de laboratoire. Pourtant, pendant des décennies, seuls une réponse partielle et de rares traitements efficaces chez l'homme ont permis à ce champ de recherche de subsister, aux marges de la cancérologie.

De fait, la thérapie virale contre le cancer a été confrontée à de nombreuses difficultés: >

GUYCO



Des virus conçus à cet effet
attaquent des cellules cancéreuses.

> l'incertitude concernant les mécanismes impliqués et la façon d'utiliser des virus pour élaborer des traitements, un manque d'outils pour concevoir des souches virales plus efficaces et la réticence habituelle des médecins à infecter leurs patients avec des agents pathogènes. Les médecins ont longtemps privilégié la chimiothérapie à l'emploi de microorganismes, essentiellement parce qu'ils sont plus à l'aise avec ces médicaments et les comprennent mieux.

UNE DIZAINE DE VIRUS DANS LES STARTING-BLOCKS

Depuis le début des années 1990, la situation a changé. D'abord, les chercheurs comprennent mieux les cancers et les virus. Ensuite, ils disposent d'outils adaptés pour manipuler. Ainsi, ils révèlent les mécanismes par lesquels les virus attaquent les cellules cancéreuses. Mieux encore, ils parviennent à modifier les virus pour améliorer leur pouvoir antitumoral tout en réduisant les effets secondaires indésirables.

Les virus peuvent littéralement détruire une cellule infectée, la faisant exploser lorsqu'ils en sortent

Et ces progrès commencent à payer. Ainsi, en 2005, un virus oncolytique a été autorisé en Chine pour traiter le cancer de la tête et du cou. En tout, près d'une dizaine d'autres sont à divers stades d'essais sur l'homme pour une large variété de cancers. Les résultats des tests les plus avancés sont encourageants : l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) pourrait approuver un ou plusieurs virus en tant que thérapie contre le cancer d'ici quelques années.

En particulier, des travaux présentés au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology en 2013 ont fait sensation : 11 % des patients d'un grand test de virothérapie contre le mélanome métastatique avancé ont vu leur cancer disparaître. Le médicament, nommé T-VEC, est un virus *Herpes simplex* génétiquement modifié pour frapper fort. Il détruit directement des cellules cancéreuses et produit en outre une protéine (GM-CSF) qui incite le système immunitaire à attaquer le cancer. Quant aux effets secondaires de ce virus, les pires recensés lors de l'étude étaient similaires aux symptômes d'une simple grippe : fatigue, frissons, fièvre... C'est beaucoup plus supportable que ceux de beaucoup de thérapies contre le cancer.

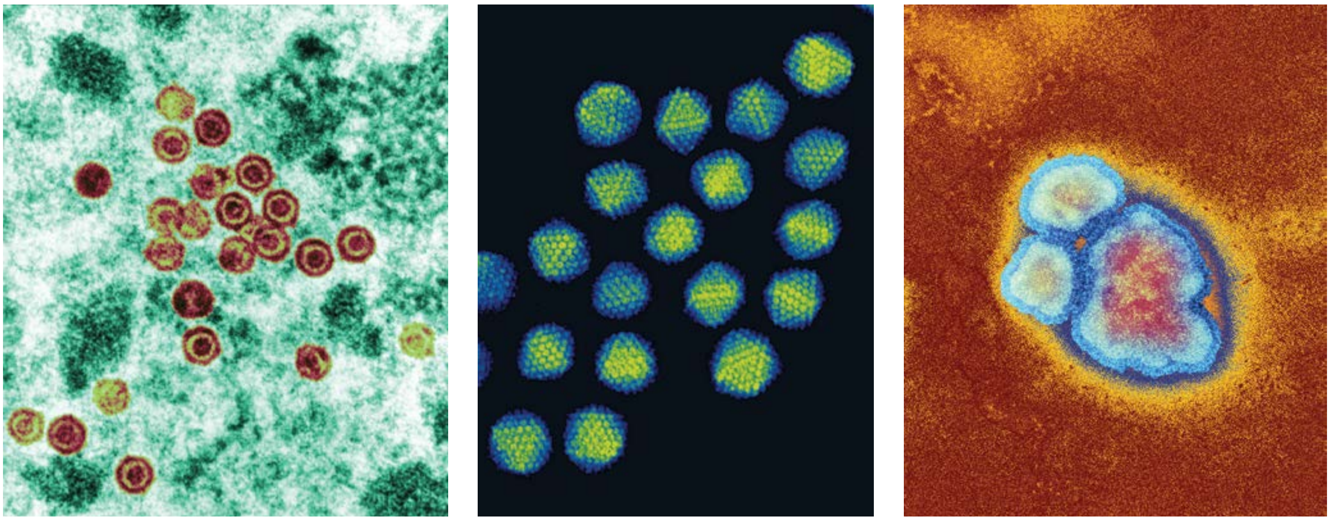
L'entreprise Amgen, qui produit le médicament, a publié en novembre 2013 et au printemps 2014 des données sur la survie globale des patients. Ceux qui prenaient du T-VEC gagnaient quatre mois d'espérance de vie sur ceux qui ne prenaient que la protéine GM-CSF. C'est peu, mais les chercheurs sont encouragés par le fait qu'un patient sur dix a eu une rémission complète. Ce taux attribué au T-VEC surpasse celui de tous les médicaments approuvés récemment pour traiter le mélanome métastatique, y compris le *vemurafenib*, qui avait été approuvé en 2011 à la suite d'une étude parue dans le *New England Journal of Medicine* qui montrait que le cancer avait disparu chez... moins de 1 % des patients.

Dans le cas du T-VEC, un rapport plus encourageant de 2009 montrait que près de 90 % des patients qui réagissaient à la thérapie étaient encore en vie plus de trois ans plus tard. Par exemple, Sue Bohlin, une femme du New Jersey, chez qui aucun traitement standard ne fonctionnait contre son mélanome qui continuait de se répandre, s'est inscrite à l'essai clinique du T-VEC. Trois ans après le traitement, et désormais âgée de 61 ans, elle est débarrassée de son cancer.

L'objectif, bien entendu, est de généraliser le cas de Sue Bohlin, afin qu'il y ait bien plus de 11 % des patients qui voient leurs cancers disparaître. Certains des virus en essais cliniques pourraient bien permettre d'atteindre cet objectif. Pendant ce temps, les chercheurs, y compris deux d'entre nous (David Stojdl et Douglas Mahoney), continuent d'explorer diverses façons de rendre la virothérapie plus efficace pour davantage de personnes.

RENFORCER LES VIRUS

Les virus offrent une palette de caractéristiques intéressantes pour la thérapie contre le cancer, et les chercheurs essaient d'en améliorer certaines pour renforcer leur efficacité et leur sûreté. Par exemple, des virus, seuls ou avec un peu de soutien externe – nous y reviendrons –, peuvent infecter des cellules cancéreuses tout en ignorant les cellules saines, ou au moins, ne se développer correctement que dans les cellules malignes, laissant les cellules saines relativement indemnes. Une telle sélectivité est importante pour minimiser les effets



Le virus *Herpes simplex*, les adénovirus et le virus de la rougeole *(de gauche à droite)* sont trois types de virus – parmi une dizaine – que l'on peut programmer en tueurs de cancer : ils infectent et tuent les cellules tumorales et, parfois, améliorent la réponse immunitaire contre le cancer.

secondaires, qui sont essentiellement dus à des dégâts causés sur les tissus normaux.

Une fois à l'intérieur d'une cellule cancéreuse, les virus peuvent être de puissantes machines à tuer. Aucun virus ne peut se reproduire par lui-même, mais s'il trouve les bonnes conditions dans une cellule, il peut détourner la machinerie de réplication génétique et de synthèse protéique de cette dernière pour produire de nouvelles copies de lui-même.

Dans le cas du traitement d'un cancer, un virus peut générer une armée de clones qui jaillit de la cellule tumorale infectée pour chercher et coloniser des cellules cancéreuses voisines ou même lointaines. Parfois, les virus peuvent littéralement détruire une cellule tumorale infectée, la faisant exploser lorsqu'ils en sortent ; ce procédé nommé lyse cellulaire donne son nom au principe du traitement des cancers par virus, la virothérapie oncolytique.

Dans d'autres cas, les virus tuent de façon moins spectaculaire, en incitant les cellules tumorales à déclencher une séquence d'autodestruction, un suicide cellulaire, ou apoptose. En fin de compte, les virus utilisés comme thérapie convertissent les cellules infectées en usines qui produisent plus de médicaments avant de « déposer le bilan ».

EMPÊCHER LES RÉCIDIVES

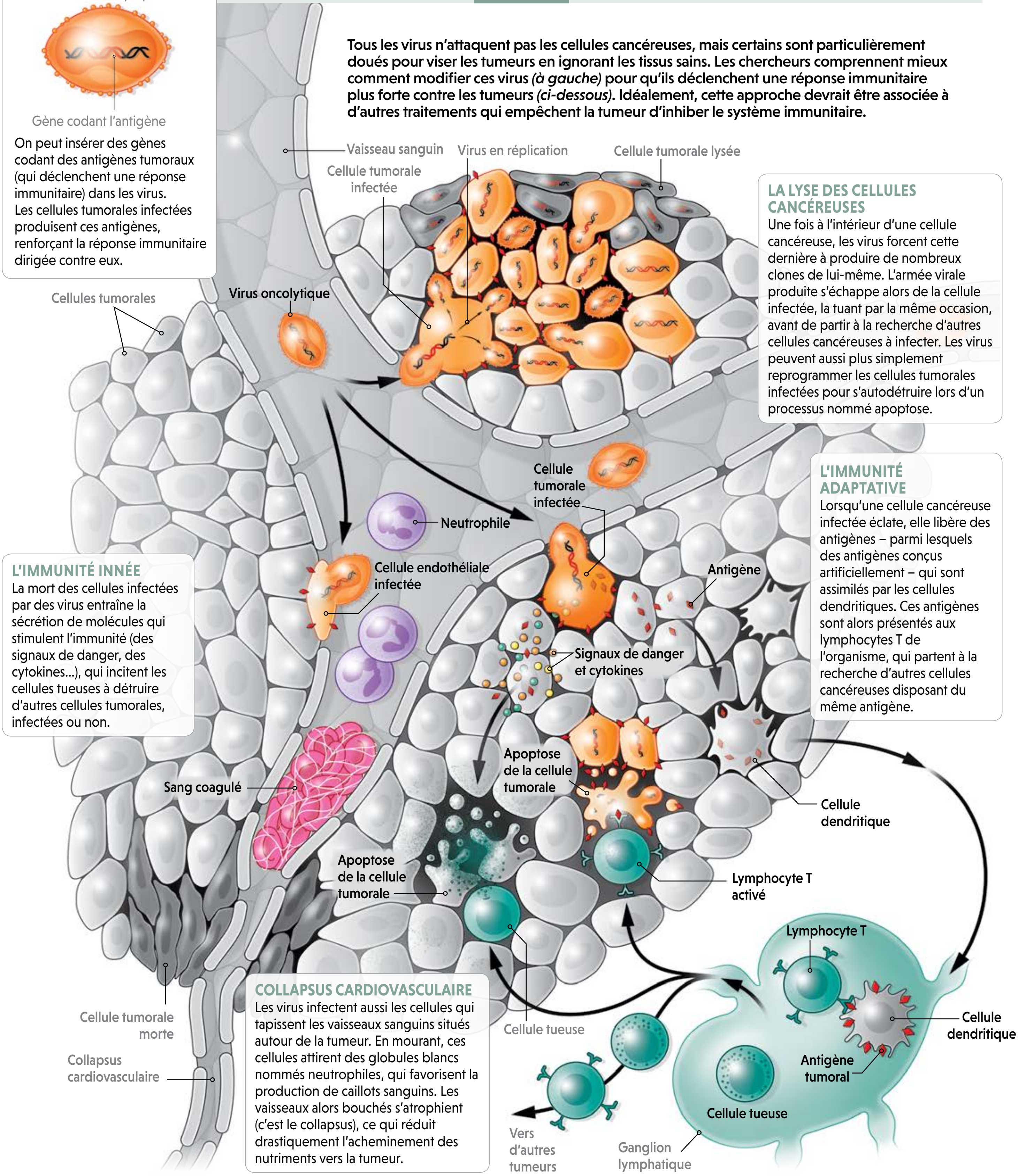
Une autre composante avantageuse de la virothérapie est son approche polyvalente pour attaquer un cancer. De nombreux médicaments anticancéreux n'interfèrent qu'avec un seul aspect du fonctionnement cellulaire. C'est un inconvénient, car les cellules malignes finissent toujours par trouver un moyen de compenser cette entrave. Par ailleurs, les cancers sont en fait des écosystèmes de cellules toutes issues d'une cellule ancestrale altérée, mais qui sont dotées par la suite de leurs propres aberrations génétiques. En conséquence, un médicament qui fonctionne sur certaines cellules peut ne pas fonctionner sur d'autres. Pour ces deux raisons, entre autres, les cancers deviennent parfois résistants aux traitements, permettant aux tumeurs de ressurgir. Pour pallier ces résurgences, ces récidives, les médecins attaquent souvent le cancer sous plusieurs angles avec plusieurs types de traitements, de la même façon qu'on traite aujourd'hui le VIH. La virothérapie est, en soi, plus proche de la combinaison de thérapies que de la thérapie unique, car les virus perturbent plusieurs processus cellulaires à la fois, ce qui prévient en partie les résistances.

En plus de la destruction directe des cellules tumorales, un virus infectant une cellule déclenche plusieurs mécanismes « parallèles » qui peuvent tuer des cellules cancéreuses ayant résisté à l'infection, parmi lesquels le collapsus cardiovasculaire (*voir l'encadré page suivante*). Alors que les virus oncolytiques sont majoritairement sélectifs pour les cellules tumorales, certaines souches infectent également des vaisseaux sanguins tumoraux. Cette infection secondaire attire à son tour les cellules immunitaires qui endommagent les vaisseaux sanguins, diminuant le flux sanguin alimentant la tumeur.

Un autre mécanisme important implique le recrutement rapide de cellules immunitaires vers la tumeur pour combattre l'infection initiale. Cette réponse immunitaire a longtemps été perçue comme un obstacle à la réussite de la virothérapie. En effet, une attaque puissante et rapide devrait, théoriquement, supprimer les cellules infectées par les virus avant que ces derniers n'aient eu le temps d'atteindre assez de cellules. Ainsi, les >

LES VIRUS ONCOLYTIQUES

Tous les virus n'attaquent pas les cellules cancéreuses, mais certains sont particulièrement doués pour viser les tumeurs en ignorant les tissus sains. Les chercheurs comprennent mieux comment modifier ces virus *(à gauche)* pour qu'ils déclenchent une réponse immunitaire plus forte contre les tumeurs *(ci-dessous)*. Idéalement, cette approche devrait être associée à d'autres traitements qui empêchent la tumeur d'inhiber le système immunitaire.



On peut insérer des gènes codant des antigènes tumoraux (qui déclenchent une réponse immunitaire) dans les virus. Les cellules tumorales infectées produisent ces antigènes, renforçant la réponse immunitaire dirigée contre eux.

LA LYSE DES CELLULES CANCÉREUSES

Une fois à l'intérieur d'une cellule cancéreuse, les virus forcent cette dernière à produire de nombreux clones de lui-même. L'armée virale produite s'échappe alors de la cellule infectée, la tuant par la même occasion, avant de partir à la recherche d'autres cellules cancéreuses à infecter. Les virus peuvent aussi plus simplement reprogrammer les cellules tumorales infectées pour s'autodétruire lors d'un processus nommé apoptose.

L'IMMUNITÉ ADAPTATIVE

Lorsqu'une cellule cancéreuse infectée éclate, elle libère des antigènes – parmi lesquels des antigènes conçus artificiellement – qui sont assimilés par les cellules dendritiques. Ces antigènes sont alors présentés aux lymphocytes T de l'organisme, qui partent à la recherche d'autres cellules cancéreuses disposant du même antigène.

L'IMMUNITÉ INNÉE

La mort des cellules infectées par des virus entraîne la sécrétion de molécules qui stimulent l'immunité (des signaux de danger, des cytokines...), qui incitent les cellules tueuses à détruire d'autres cellules tumorales, infectées ou non.

COLLAPSUS CARDIOVASCULAIRE

Les virus infectent aussi les cellules qui tapissent les vaisseaux sanguins situés autour de la tumeur. En mourant, ces cellules attirent des globules blancs nommés neutrophiles, qui favorisent la production de caillots sanguins. Les vaisseaux alors bouchés s'atrophient (c'est le collapsus), ce qui réduit drastiquement l'acheminement des nutriments vers la tumeur.

premiers efforts se sont concentrés sur l'inhibition du système immunitaire pour permettre au virus d'infecter la tumeur.

Pourtant, de récents travaux ont montré que ces cellules immunitaires sont parfois redirigées contre le cancer lui-même et sont, dans de nombreux cas, essentielles au succès de la thérapie. Sans que nous sachions exactement comment, quand et pourquoi ce changement se produit, le processus d'infection et de destruction des cellules tumorales génère des débris. Ceux-ci entraînent la production de cytoines, des molécules stimulant l'immunité, et activent les cellules dendritiques du système immunitaire. Ces dernières surveillent d'ordinaire le corps à la recherche de n'importe quelle entité étrangère à l'organisme pour alerter les lymphocytes T qui attaquent alors les envahisseurs. Dans ce cas-ci, les cellules dendritiques traiteraient les composants tumoraux comme « étrangers » et préviendraient le système immunitaire de la présence d'une tumeur qui croît.

À ces bénéfices s'ajoute le fait que les virus peuvent être programmés pour se comporter différemment de leurs versions naturelles. On peut, par exemple, les modifier génétiquement pour altérer leur capacité à se reproduire dans des cellules saines et améliorer leur capacité à se répliquer sélectivement dans des cellules cancéreuses. On peut aussi revoir le génome pour conférer au virus d'autres caractéristiques anticancéreuses, comme la capacité du T-VEC à amplifier la réponse immunitaire du corps contre une tumeur.

L'ÈRE DES SUPERVIRUS

Les chercheurs exploitent ces pistes pour améliorer la virothérapie de plusieurs façons, dont certaines sont actuellement testées en essais cliniques. Une de ces approches vise à concevoir des virus dirigés contre des récepteurs qui sont présents en plus grandes quantités sur les cellules cancéreuses que sur les cellules saines. En s'attachant à ces récepteurs, les virus peuvent entrer dans les cellules plus facilement. Cette approche devrait assurer une infection plus importante des cellules cancéreuses que des cellules saines.

Une seconde approche, plus avancée, consiste à améliorer la tendance des virus à se répliquer plus efficacement dans les cellules cancéreuses. Les cellules malignes se répliquent en permanence, elles génèrent donc une grande quantité de matière première. Les virus ont aussi besoin de cette matière première, ils prolifèrent ou croissent donc plus efficacement dans une cellule maligne que dans d'autres cellules normales.

Sur cette base, les biologistes ont conçu des virus hypersensibles à la matière première présente dans les cellules tumorales. Par exemple, ils peuvent modifier génétiquement un virus afin qu'il ne puisse pas diriger lui-même la production de thymidine, un constituant essentiel de l'ADN. Sans cette capacité, le virus est contraint de trouver une source externe de thymidine, ressource dont les cellules tumorales disposent en abondance. Les cellules normales n'en contiennent pas suffisamment pour permettre la réplication du virus. Cette approche est en phase précoce et intermédiaire d'essais cliniques.

On peut modifier génétiquement un virus pour favoriser sa réplication dans des cellules cancéreuses

Le groupe de John Bell, de l'Institut de recherche de l'hôpital d'Ottawa (où David Stojdl était en postdoctorat), au Canada, et le groupe de Glen Barber, de l'université de Miami, aux États-Unis, ont identifié une autre raison pour laquelle les virus peuvent se développer efficacement dans les cellules cancéreuses : lorsque les cellules subissent les changements génétiques qui les mènent sur le chemin de la malignité, elles perdent souvent certaines de leurs défenses contre les attaques microbiennes, et notamment la capacité à produire une molécule antivirale nommée interféron.

L'IMMUNITÉ À LA RESCOUSSE

Ces groupes de recherches, et d'autres, ont profité de cette faiblesse pour concevoir des virus, telle la version modifiée du virus de la stomatite vésiculaire (VSV), qui ne croît que dans des cellules tumorales dépourvues de défenses antivirales. L'un de ces VSV est actuellement testé chez des patients atteints du cancer du foie.

Pour nous et pour nombre de nos collègues, les meilleurs bénéfices sont à attendre d'une stimulation par des virus d'une réponse immunitaire contre les tumeurs. Lors des essais sur le T-VEC, les chercheurs ont découvert que les virus n'atteignaient pas toutes les cellules >

Source : "Targeted and Armed Oncolytic Poxviruses: A Novel Multi-Mechanistic Therapeutic Class for Cancer," David H. Kirn and Steve H. Thorne, *Nature Reviews Cancer*, vol. 9 ; janvier 2009

> cancéreuses métastatiques qui s'étaient éloignées de la tumeur originale. Néanmoins, 11 % des patients ont eu une rémission complète, vraisemblablement parce que le virus modifié a activé le système immunitaire pour qu'il recherche et détruise les cellules que le virus ne pouvait pas atteindre. Les chercheurs ont d'ailleurs repéré des lymphocytes T actifs sur les sites des métastases, ce qui semble soutenir cette hypothèse.

Avec une autre stratégie liée à l'immunité, inventée par nos collègues de l'université McMaster en Ontario, au Canada, et de la clinique Mayo à Rochester, dans le Minnesota, aux États-Unis, l'un de nous (David Stojdl) essaie d'insérer dans des virus thérapeutiques des gènes qui codent des antigènes tumoraux. Ces molécules peuvent déclencher une réponse immunitaire lorsqu'ils sont présents à la surface de cellules tumorales (par exemple, l'antigène associé aux mélanomes, ou MAGE). Chez les animaux traités, les antigènes sont présentés au système immunitaire, ce qui l'incite à détruire les cellules cancéreuses en même temps que les virus oncolytiques qui modifient également le microenvironnement de la tumeur pour déclencher d'autres réponses immunitaires antitumorales. Les essais sur les humains ont commencé en 2014.

SUPPRIMER L'IMMUNOSUPPRESSION

Ce concept est prometteur. Mais plusieurs décennies de recherche en immunothérapie nous ont enseigné une leçon importante : les tumeurs développent de nombreux moyens d'échapper aux attaques immunitaires. Il sera alors peut-être nécessaire de cotraiter les patients avec d'autres agents qui peuvent freiner la suppression immunitaire au sein de la tumeur. En effet, il est inutile de renforcer le système immunitaire si la tumeur est très habile à le réduire au silence.

Avec des collègues de l'université de Calgary, au Canada, l'un d'entre nous (Douglas Mahoney) essaie d'inhiber les cellules immunosuppressives, qui sont connues pour se cacher dans les tumeurs, tout en injectant les virus oncolytiques aux patients. Une fois ces cellules « ligotées », le système immunitaire activé par les virus devrait pouvoir échapper à la suppression et ainsi combattre le cancer plus efficacement.

En visant les cellules immunosuppressives, nous profitons de dizaines d'années de travaux qui ont permis la conception de molécules capables de cibler et d'empêcher l'immunosuppression. De tels médicaments, parmi lesquels on trouve des anticorps monoclonaux qui s'attachent à une molécule nommée PD-1, font partie des thérapies anticancéreuses de nouvelle génération les plus prometteuses. Il est quasiment certain qu'une telle combinaison de stratégies ainsi que le déploiement de virus associé à des approches plus traditionnelles constituent l'avenir de la thérapie virale oncolytique par leur potentiel à aider les patients qui ne réagissent pas aux seuls traitements viraux.

Nous devons toutefois être prudents en considérant de tels traitements combinés. Bien que la virothérapie se soit montrée sûre lors des essais cliniques (peu d'effets indésirables ont été relevés par rapport aux autres médicaments anticancéreux expérimentaux), nous ne pouvons pas être certains du comportement qu'adopteront les virus lorsqu'ils seront combinés à d'autres stratégies d'immunothérapie complémentaires ou lorsque nous augmenterons les doses.

Il est inutile de renforcer le système immunitaire quand la tumeur peut facilement le réduire au silence

LE MIEUX EST L'ENNEMI DU BIEN

Selon notre collègue Stephen Russel, professeur de médecine à la clinique Mayo, la virothérapie oncolytique s'est montrée très fiable jusqu'à maintenant. Mais, en essayant d'améliorer son efficacité et d'élargir les possibilités qu'elle offre – et en particulier en matière de modulation de l'immunité de l'hôte –, nous courrons le risque d'introduire de la toxicité, et nous devons être conscients de cela.

Exploiter le pouvoir des virus pour traiter le cancer est un travail de longue haleine. Forts de décennies de recherche en génétique moléculaire, cancérologie, immunologie tumorale, immunothérapie, virologie et thérapie génique, les chercheurs disposent aujourd'hui des outils et des connaissances nécessaires pour exploiter les interactions des virus et du corps pour des thérapies anticancéreuses innovantes. La question est désormais de savoir comment les rendre efficaces pour un plus grand nombre de patients. ■

BIBLIOGRAPHIE

M. Stanford, A. Tedcastle *et al.*, Virotherapy – Cancer Targeted Pharmacology, *Drug Discovery Today*, vol. 17, pp. 215-220, 2012.

A. Melcher *et al.*, Thunder and Lightning: Immunotherapy and Oncolytic Viruses Collide, *Molecular Therapy*, vol. 19, pp. 1008-1016, 2011.

M. Bourke *et al.*, The Emerging Role of Viruses in the Treatment of Solid Tumours, *Cancer Treatment Reviews*, vol. 37, pp. 618-632, 2011.

M. Stanford *et al.*, Novel oncolytic viruses: riding high on the next wave? *Cytokine & Growth Factor Reviews*, vol. 21, pp. 177-183, 2010.

L'ESSENTIEL

- Les lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique, ou T CAR, sont efficaces pour traiter la leucémie et les lymphomes.
- C'est possible, car les cellules malignes dans ce type de cancer se distinguent facilement des tissus sains.
- Ces lymphocytes renforcent la capacité du corps à combattre les cellules malignes, mais ont parfois de lourds effets secondaires.
- Pour y remédier, on crée aujourd'hui de nouveaux lymphocytes T CAR moins nocifs.
- Pour généraliser ce type de traitement, on doit découvrir ce qui rend uniques les cellules tumorales.

LES AUTEURS



AVERY POSEY est instructeur à l'école de médecine Perelman à l'université de Pennsylvanie.



CARL JUNE est professeur à l'école de médecine Perelman à l'université de Pennsylvanie.

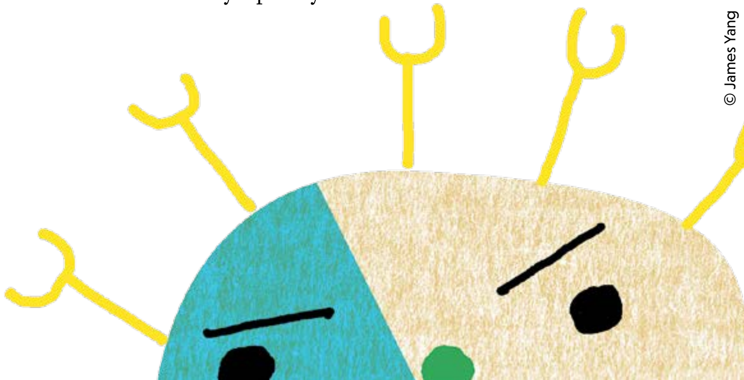


BRUCE LEVINE est professeur à l'école de médecine Perelman à l'université de Pennsylvanie.

Des OGM tueurs de tumeurs

Les lymphocytes T CAR sont des cellules immunitaires génétiquement modifiées plus efficaces que leurs homologues naturels. Larguées dans le corps, elles viennent à bout de certains cancers avancés.





© James Yang

Les spécialistes des tumeurs savent depuis des décennies que le système immunitaire peut être un allié important dans le combat contre le cancer. Les premières tentatives d'utiliser son potentiel se révélèrent toutefois décevantes. On sait désormais qu'il manquait un élément crucial, la stimulation d'un composant clé du système immunitaire, les lymphocytes T. Or ces globules blancs sont les chefs d'orchestre de nos défenses naturelles. Sans augmenter la capacité de ces cellules à identifier et à attaquer les cellules cancéreuses, les biologistes demandaient au système immunitaire de partir en guerre avec… des avions en papier et de pistolets en plastique. Or il faut un arsenal à la hauteur.

Une arme de destruction massive de tumeurs est récemment apparue dans les laboratoires : les lymphocytes T CAR. Ces >



James Yang

> cellules immunitaires synthétiques ont été testées dans des dizaines d'études, impliquant au total près de mille patients atteints de leucémie ou de lymphomes (des cancers du sang) avancés. Selon la maladie, plus de la moitié de ces patients ont survécu au-delà des espérances, et parmi eux, des centaines semblent en rémission.

L'idée selon laquelle des lymphocytes T CAR – seuls ou combinés à d'autres thérapies – guériront à long terme des cancers du sang fait de plus en plus consensus parmi les cancérologues. La prochaine étape consistera à déterminer si ces thérapies peuvent être efficaces contre d'autres types de tumeurs, mais aussi à contrôler leurs effets secondaires, dont certains peuvent être fatals. Quoi qu'il en soit, les succès de la technique sont encourageants. Ils sont l'aboutissement de nombreux défis relevés.

NAISSANCE D'UNE ARME

Dans les années 1980, des chercheurs ont tenté de renforcer la réponse immunitaire de patients en leur prélevant quelques lymphocytes T afin de les multiplier en laboratoire puis de leur réinjecter l'armada de cellules obtenue. Cette méthode a fonctionné, mais ses effets ne duraient pas : les cellules s'épuisaient rapidement juste après l'injection. Pouvait-on améliorer l'efficacité des lymphocytes T issus des patients ?

L'idée que des lymphocytes T CAR guériront un jour les cancers du sang fait de plus en plus consensus

Au milieu des années 1990, deux d'entre nous (Carl June et Bruce Levine) ont exploré cette piste. À l'époque, ils travaillaient sur le sida et espéraient renforcer la combativité du système immunitaire contre le VIH et d'autres infections liées. Pour être activés, les lymphocytes T doivent recevoir un signal de la part des cellules dendritiques, un autre type de cellules immunitaires. Ce n'est qu'après que les lymphocytes T atteignent leur plein potentiel : ils se divisent et se multiplient en copies toutes dirigées contre la même cible. Ils libèrent également des cytokines, des molécules qui renforcent la réponse immunitaire. Mais, après quelques jours, les lymphocytes T perdent leur vigueur ; le corps et le système immunitaire retrouvent un état normal.

En théorie, nous pouvions donc activer les lymphocytes T en les exposant à des cellules dendritiques également issues de chaque patient. Cependant, ces dernières varient en nombre et en qualité, en particulier chez les personnes atteintes du VIH ou d'un cancer.

Pour contourner le problème, nous avons développé des substituts artificiels aux cellules dendritiques, en l'occurrence de minuscules billes magnétiques recouvertes de deux protéines capables d'imiter et d'en améliorer le comportement stimulant. Ces billes ont bien activé des lymphocytes T prélevés dans le sang de patients atteints du sida : au bout de cinq à dix jours, chaque lymphocyte T avait donné naissance à cent cellules supplémentaires. Notre méthode est désormais l'un des principaux outils pour cultiver des lymphocytes T. Pouvait-on transposer cette procédure dans le cadre du cancer ?

DES CELLULES TRÈS MALIGNES

Pour mettre en place une réponse immunitaire contre le cancer, le corps fait face à deux difficultés majeures. La première, c'est que les cellules malignes proviennent de ses propres cellules. En conséquence, le système immunitaire distingue difficilement les cellules normales des cellules cancéreuses. La seconde difficulté réside dans les stratégies déployées par les cellules cancéreuses pour contrecarrer la réponse immunitaire. Elles ont appris à se cacher des cellules immunitaires, mais aussi à perturber la réponse en elle-même.

Afin de protéger les tissus sains d'un éventuel « tir ami », les lymphocytes T inspectent la surface des cellules cancéreuses à la recherche de deux molécules qui déclenchent l'attaque. L'une est un large complexe protéique, connu sous le nom de complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), qui contient un fragment protéique, ou antigène – la cible présentée aux lymphocytes T par les cellules dendritiques. La seconde molécule, un ligand costimulant, active l'attaque du lymphocyte T. Un de ces deux éléments est absent, et le lymphocyte T passe son chemin. Ainsi, une cellule maligne dispose d'au moins deux façons pour passer inaperçue : cesser de produire le CMH ou présenter un ligand costimulant délivrant un signal désactivateur.

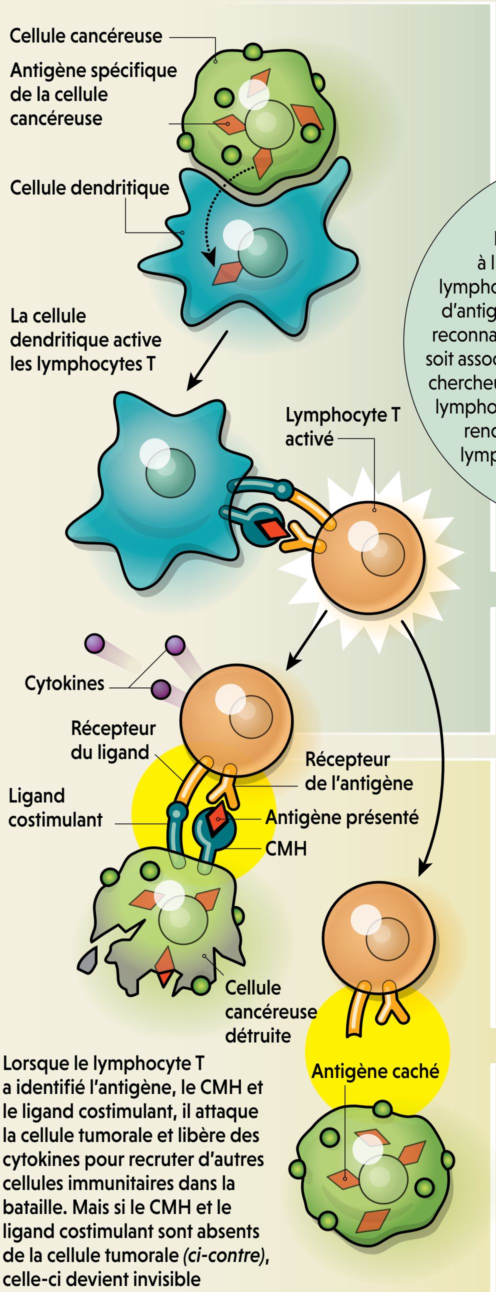
Qu'en serait-il si l'antigène cible était choisi par les chercheurs plutôt que par les cellules dendritiques ? Ils opteraient par

DES CELLULES IMMUNITAIRES SYNTHÉTIQUES

Plusieurs traitements encore au stade expérimental renforcent la capacité du système immunitaire à identifier et détruire les cellules tumorales. Parmi ces thérapies, les lymphocytes T dits CAR (ils portent des *récepteurs antigéniques chimériques*), des cellules immunitaires synthétiques, se sont montrés particulièrement efficaces pour traiter des cas avancés de leucémie et de lymphomes. Chaque lymphocyte T CAR conçu sur mesure prend deux raccourcis, représentés ici, pour améliorer la réponse immunitaire.

LA RÉPONSE IMMUNITAIRE NORMALE EST COMPLEXE

Un système immunitaire sain reconnaît et détruit des cellules cancéreuses selon un processus complexe vulnérable. Les cellules dendritiques absorbent et transforment certaines des protéines des cellules malignes et en présentent, *via* le CMH, des morceaux (des antigènes) aux lymphocytes T. Ainsi activés, ils cherchent les cellules dotées de l'antigène et du CMH et (2) attaquent la cellule porteuse de l'antigène si elle possède aussi une troisième protéine, appelée ligand costimulant.



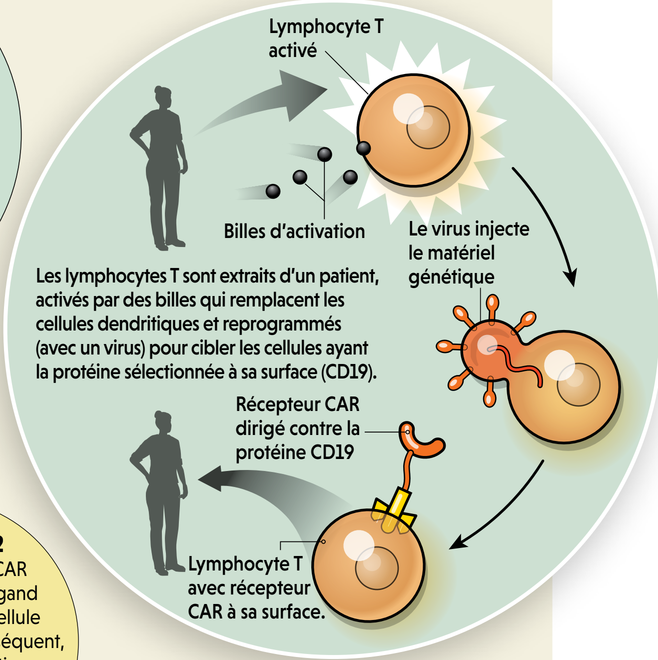
Lorsque le lymphocyte T a identifié l'antigène, le CMH et le ligand costimulant, il attaque la cellule tumorale et libère des cytokines pour recruter d'autres cellules immunitaires dans la bataille. Mais si le CMH et le ligand costimulant sont absents de la cellule tumorale *(ci-contre)*, celle-ci devient invisible et échappe à la destruction par le système immunitaire.

LA THÉRAPIE À LYMPHOCYTE T CAR EST SIMPLIFIÉE

Les lymphocytes T CAR (récepteur antigénique chimérique) sont bien plus efficaces que tout ce que le corps peut produire par lui-même. Alors que les lymphocytes T normaux interrompent leur attaque après quelques semaines, les chercheurs ont génétiquement modifié les lymphocytes T CAR pour qu'ils puissent rester actifs pendant des mois voire des années contre la cible choisie par les chercheurs, comme la protéine CD19.

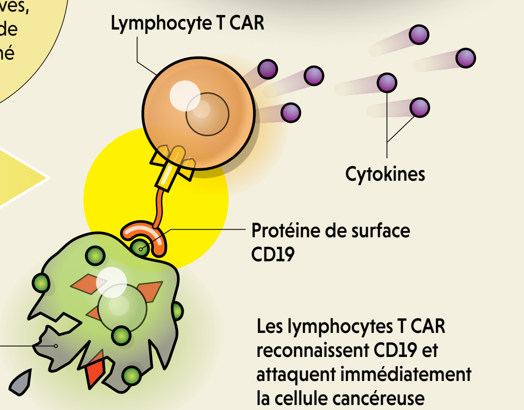
RACCOURCI 1

Les lymphocytes T CAR, à l'inverse de la plupart des lymphocytes T, portent un détecteur d'antigène (CAR) qui leur permet de reconnaître un antigène cible sans qu'il soit associé à une molécule de CMH. Les chercheurs définissent l'antigène que le lymphocyte T CAR doit cibler. Un virus rendu inoffensif insère dans les lymphocytes T les gènes codant le récepteur CAR.



RACCOURCI 2

Les lymphocytes T CAR se dispensent d'un ligand costimulant sur une cellule pour l'attaquer. Par conséquent, elles sont souvent actives, et n'ont besoin que de l'antigène sélectionné (ici CD19) pour attaquer.



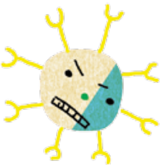
Les lymphocytes T CAR reconnaissent CD19 et attaquent immédiatement la cellule cancéreuse (le CMH et le ligand costimulant ne sont pas requis).

exemple pour un antigène naturellement abondant sur les cellules cancérigènes, mais non nécessairement présenté par une molécule de CMH. Et si ces lymphocytes T n'avaient pas besoin de suivre le procédé en deux étapes pour attaquer les cellules tumorales ? Les lymphocytes T CAR répondent à ces deux objectifs. De quoi s'agit-il ?

Ce sont des lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR, pour *chimeric antigen receptor*). Ils consistent à doter les lymphocytes T de gènes codant une molécule synthétique (CAR) qui pourrait à la fois détecter un antigène donné et activer le lymphocyte T, même en l'absence des signaux habituels. Cette molécule pourrait combiner des morceaux d'anticorps (des protéines qui ciblent habituellement les bactéries et les virus) avec ceux d'autres protéines connues pour stimuler les lymphocytes T.

DÉTOURNEMENT DE VIRUS

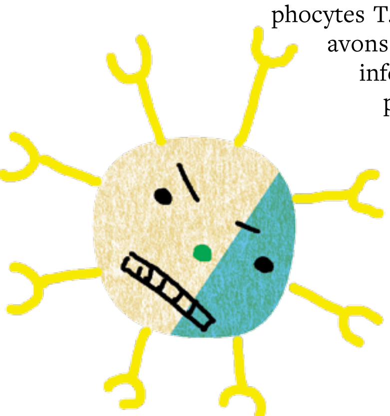
Nous avons d'abord conçu la partie extracellulaire de CAR, celle qui se lie à l'antigène cancéreux choisi – à la façon d'un anticorps. Puis nous avons construit le fragment intramembranaire de CAR, qui transmet un signal d'activation dans la cellule dès que l'antigène cancéreux est détecté.



Cibler des antigènes spécifiques au cancer pour combattre le cancer n'est pas un concept nouveau. Dans les années 1990, les médecins espéraient traiter des patients avec des anticorps monoclonaux, spécifiques de protéines situées principalement à la surface de diverses tumeurs. Le problème est que les anticorps n'ont qu'une courte durée de vie dans l'organisme. Cependant, fabriqués directement par les lymphocytes T, ils seraient actifs aussi longtemps que la cellule vit.



La difficulté était alors de faire produire l'anticorps-activateur sélectionné par les lymphocytes T. Pour y parvenir, nous avons détourné le VIH, qui infecte facilement les lymphocytes T, et remplacé ses gènes natifs par d'autres contenant les instructions nécessaires à la synthèse de la chimère anticorps-activateur. Les virus altérés, et rendus inoffensifs, ont agi comme un cheval de Troie pour introduire les gènes du CAR dans les lymphocytes T prélevés chez des patients.



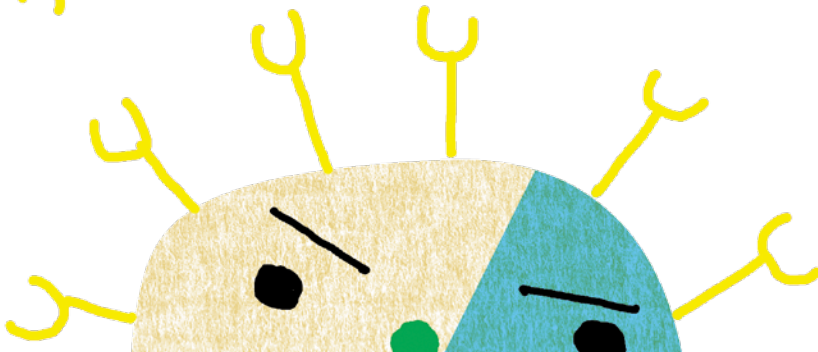
De la sorte, notre groupe, et d'autres, a remodelé les lymphocytes T de façon à ce qu'ils attaquent les cellules tumorales après n'avoir reconnu qu'une seule protéine de leur surface. Ces nouveaux lymphocytes T peuvent être taillés sur mesure pour cibler n'importe quel antigène, ou combinaison d'antigènes.

Les lymphocytes T CAR ont alors commencé à être testés chez des patients atteints de cancer. Nous avons alors compris à quel point cette nouvelle arme était efficace ! À ce stade, la meilleure cible pour les lymphocytes T CAR serait un antigène spécifique des cellules tumorales, mais ceux-ci sont très rares, les cellules tumorales étant, nous l'avons vu, issues de cellules normales. Or diriger des lymphocytes T CAR contre des antigènes partagés conduirait inévitablement à la destruction de nombreux tissus sains.

Toutefois, une exception permet de surmonter cette complication. Certains types de leucémies et de lymphomes, par exemple, se développent à partir d'un autre type de globules blancs, les lymphocytes B, les usines à anticorps. On peut survivre sans ces cellules, du moment que leur absence est compensée par l'injection régulière d'anticorps. Or les lymphocytes B, ainsi que les cellules malignes qu'ils peuvent devenir, sont les seuls à arborer à leur surface la protéine CD19. Elle est donc une cible idéale pour les lymphocytes T CAR.

Nous avons testé notre hypothèse sur la souris, puis, au début des années 2010, lors d'un essai clinique. Les trois premiers patients étaient des adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) avancée qui ne répondaient à aucun autre traitement.

Le premier, William Ludwig, portait en lui un peu plus de deux kilogrammes de cellules leucémiques. Dix jours après l'injection de lymphocytes T CAR (élaborés à partir de ses propres lymphocytes), il a développé de sérieux effets secondaires (fièvre, difficultés respiratoires...) qui l'ont conduit en soins intensifs. Ces symptômes trahissaient une activité de son système immunitaire multipliée par trois en réponse à une grande quantité de cytokines. Le patient s'en est heureusement sorti et, un mois plus tard, toute trace de lymphocytes B leucémiques avait disparu de son corps. Ce résultat était si



inattendu qu'il a fallu confirmer la guérison par une seconde biopsie.

Nous avons alors traité les deux autres patients, qui ont aussi extraordinairement bien réagi. Plus de six ans plus tard, William Ludwig et l'un des deux autres patients sont toujours en vie et débarrassés de leur leucémie.

Des tests plus approfondis ont montré que les lymphocytes T CAR se sont multipliés dans le système sanguin et dans la moelle osseuse, où les cellules sanguines sont conçues. Chaque lymphocyte T CAR (ou une de leurs cellules filles) injecté dans ces trois patients a éliminé plusieurs milliers de cellules tumorales. Plusieurs mois plus tard, les lymphocytes T CAR avaient encore leur capacité à tuer les cellules leucémiques exhibant la molécule CD19. Ces sentinelles étaient devenues des « médicaments vivants » qui continuaient de patrouiller dans le corps, chassant la moindre potentielle récidive cancéreuse.

Après quelques déboires de financement et deux articles publiés en août 2011 dans le *New England Journal of Medicine* et *Science Translational Medicine*, nous avons pu entreprendre un nouvel essai clinique en 2012, cette fois-ci avec des enfants. Nos derniers résultats ont montré chez les enfants un taux de survie global, après douze mois, de 62 %, contre 10 % sur la même durée avec des traitements standards.

Ces dernières années, de nombreux groupes ont obtenu des résultats impressionnants dans des cas avancés de leucémie et de lymphomes. Dans notre centre, nous avons traité 300 patients avec des lymphocytes T CAR ciblant des lymphocytes B malins. Le taux de réussite varie selon la maladie : environ la moitié de nos patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique avancée ont montré une amélioration clinique (avec une baisse de cellules leucémiques dans leur corps, et d'autres facteurs), alors que près de 90 % des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique ont complètement guéri.

On ne sait pas expliquer cette disparité. Certaines rechutes s'expliqueraient par la non-multiplication des lymphocytes T CAR injectés, ou bien l'apparition de nouvelles cellules leucémiques dépourvues de protéine CD19. Malgré cela, le taux de réussite du traitement de ces tumeurs malignes est sans précédent. Deux entreprises (Novartis et Kite) devraient, cette année, demander une approbation à la FDA pour l'usage de lymphocytes T CAR contre le cancer.

De nombreux obstacles restent néanmoins à surmonter. Nous développons toujours des moyens de contrôler et, si possible, d'empêcher les effets secondaires les plus sévères. Bien que le décès parmi les patients soit rare, un certain nombre de personnes atteintes de leucémie lymphoblastique aiguë sont décédées à cause de problèmes liés au traitement, ce qui pourrait être dû, en partie, à la santé fragile de ces patients, ainsi qu'aux différences dans la conception des lymphocytes T CAR selon les instituts.

EXTENSION DU DOMAINE DE LA LUTTE

Notre priorité est aujourd'hui de rendre les lymphocytes T CAR plus largement accessibles

Chaque lymphocyte T CAR injecté a éliminé plusieurs milliers de cellules tumorales

aux patients atteints de cancer des lymphocytes B et d'autres tumeurs. Plusieurs essais cliniques sont d'ores et déjà programmés. Pour traiter d'autres cancers que les tumeurs malignes des lymphocytes B, les chercheurs traquent des combinaisons d'antigènes qui sont plus communes sur les cellules cancéreuses que dans les tissus sains. L'un de nous (Avery Posey), par exemple, essaie de développer un traitement à base immunitaire contre le cancer du sein et du pancréas.

Ces tumeurs solides sont encore plus douées pour se dissimuler et inhiber le système immunitaire inné que la leucémie et les lymphomes. Pour dénicher ces cellules, Avery Posey travaille sur un lymphocyte T CAR capable de reconnaître deux cibles au lieu d'une. Cette combinaison devrait n'exister en abondance que sur les cellules cancéreuses, épargnant aux tissus normaux l'attaque des lymphocytes T CAR.

Le progrès est rarement linéaire. Déceptions, fausses hypothèses et échecs sont inévitables. Mais il ne fait aucun doute que le succès que nous avons déjà rencontré dans le traitement de leucémies et de lymphomes avancés suffit à justifier de futures recherches en matière de développement de nouveaux lymphocytes T CAR. ■

BIBLIOGRAPHIE

***Fire with Fire*, vidéo sur les lymphocytes T CAR, par Ross Kauffman, Red Light Films, 2013. www.youtu.be/h6SzI2ZfPd4**

M. MAUS *ET AL.*, Adoptive Immunotherapy for Cancer or Viruses, *Annual Review of Immunology*, vol. 32, pp. 189-225, 2014.

S. MAUDE *ET AL.*, Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia, *New England Journal of Medicine*, vol. 371(16), pp. 1507-1517, 2014.

C. JUNE ET B. LEVINE, Blocking HIV's Attack, *Scientific American*, vol. 306(3), Mars 2012.



Jimmy Carter, ancien président des États-Unis, a été guéri d'un cancer en phase avancée grâce à une immunothérapie.



L'ESSENTIEL

- Une nouvelle génération de traitements contre le cancer a produit des résultats remarquables ces dernières années.
- Ils renforcent la capacité du système immunitaire à combattre et contrôler les cellules malignes.
- Des milliers de patients atteints de formes avancées et agressives de cancers de la peau et des poumons, ainsi que de diverses formes de leucémie ont été traités et guéris.
- Des chercheurs améliorent ces traitements et testent de nouvelles combinaisons qui pourraient se révéler plus sûres et plus efficaces encore.

L'AUTEURE



KAREN WEINTRAUB est journaliste scientifique indépendante. Elle écrit régulièrement pour *STAT, USA Today, le New York Times...*

Pas de plan de paix avec le cancer

Plusieurs traitements récemment mis au point réarment le système immunitaire et le lancent dans la bataille contre le cancer. Les résultats sont de plus en plus prometteurs.

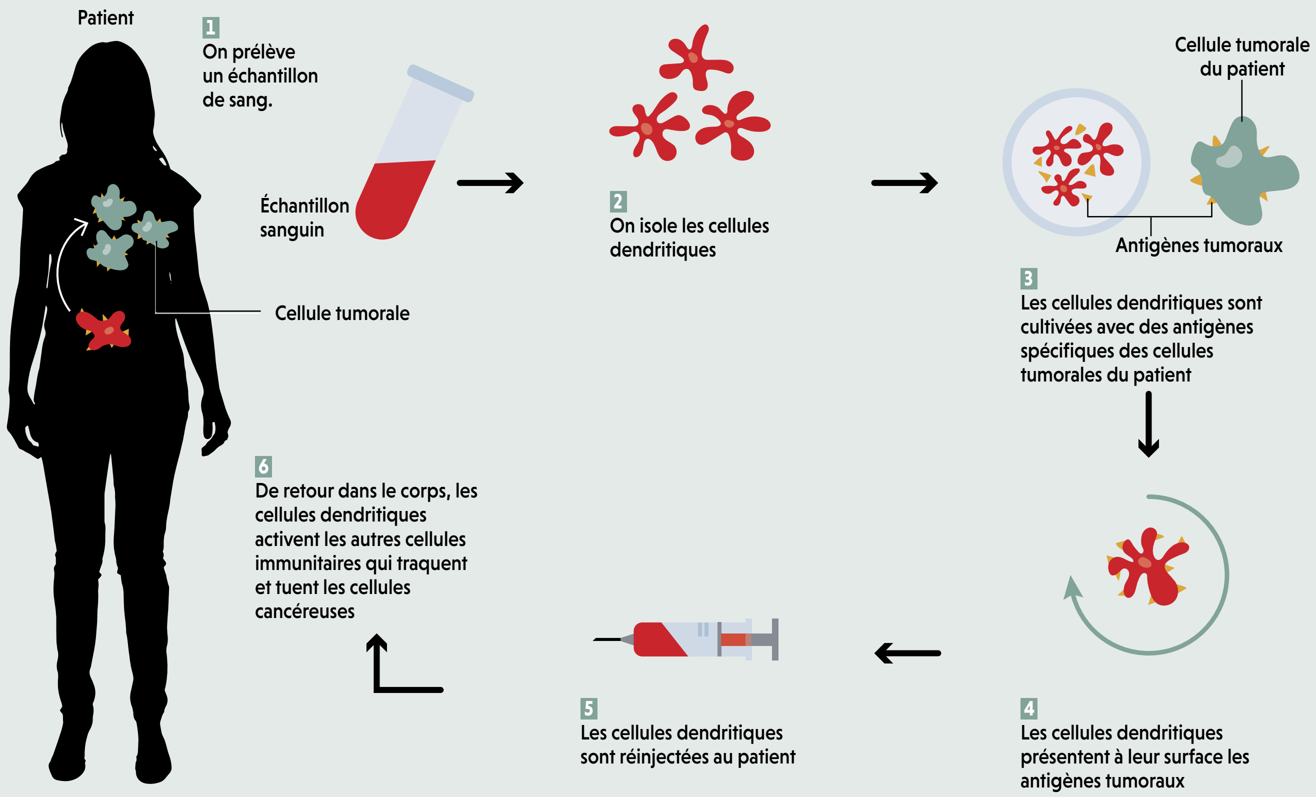
En 2015, Jimmy Carter, âgé aujourd'hui de 93 ans, souffrait d'un mélanome, un cancer de la peau, qui s'était propagé jusqu'à son cerveau. Était-il condamné? Non, un médicament récemment mis au point, le pembrolizumab (vendu sous le nom Keytruda), a débarrassé l'ancien président des États-Unis de son cancer: en peu de temps, toutes ses tumeurs avaient disparu.

© Shutterstock.com/Nir Levy

>

LE VACCIN, L'ARME ULTIME ?

Les vaccins sont une piste importante dans la quête du renforcement du système immunitaire humain pour lutter contre le cancer. Il ne s'agit pas de prévenir la formation du cancer, mais plutôt de fournir au système immunitaire des patients, des informations sur leur ennemi, en l'occurrence les cellules cancéreuses.
Le plus souvent, celles-ci ne diffèrent pas suffisamment des cellules normales pour que la réponse immunitaire soit déclenchée, mais nous avons découvert comment contourner cet écueil.
Les cellules humaines sont couvertes de protéines qui, à la façon d'une carte d'identité, indiquent à l'organisme et surtout au système immunitaire l'origine des cellules, et donc s'il faut les attaquer ou non. Malheureusement, ces protéines se trouvent aussi sur les cellules cancéreuses. Les premières tentatives de vaccins anticancéreux, menées notamment par notre équipe, ont probablement échoué parce que nous dirigions le système immunitaire vers des protéines présentes à la fois – certes, à différents niveaux – sur les cellules saines et tumorales.
Toutefois, récemment, nous avons réussi à identifier des protéines caractéristiques des cellules tumorales, c'est-à-dire exclusives au cancer. Nous y sommes parvenus en analysant les séquences génomiques de tissus normaux et tumoraux. Parmi les protéines découvertes, nous avons cherché celle qui pouvait déclencher une forte réaction des molécules immunitaires, nommées complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH), chargée de diriger la réponse vers les substances étrangères.
Grâce à cette information, nous avons élaboré des vaccins personnalisés à partir de cellules dites dendritiques, équipées de CMH, et pouvant s'emparer des protéines cancéreuses pour les présenter au système immunitaire (*voir la figure*). Les cellules dendritiques sont au préalable prélevées chez les patients. En fin de compte, nous disposons de sept protéines spécifiques du cancer qui peuvent se lier au CMH de chaque patient.
Une fois réinjectées chez le patient, les cellules dendritiques favorisent les réponses antitumorales des lymphocytes T et marquent les cellules cancéreuses portant ces protéines pour qu'elles soient détruites.
En 2015, nous avons testé cette approche sur trois patients atteints de mélanomes. Pour quels résultats?
Chez tous les patients, trois des sept protéines ont été reconnues par les lymphocytes T qui ont ensuite entrepris d'attaquer les cellules cancéreuses.



Un an plus tard, le système immunitaire des patients continuait de produire des lymphocytes T antitumoraux, ce qui suggérait que notre vaccin permettait de lutter contre les retours de tumeurs.

Deux des tumeurs de nos patients se sont résorbées ou stabilisées, mais étant donné qu'ils ont bénéficié d'autres thérapies, nous ne pouvons déterminer ce qui a été efficace.

Aujourd'hui, ces trois patients sont en vie, dans un état stable et ne montrent aucun signe d'effets secondaires issus du vaccin.

Nos travaux n'en sont encore qu'à leurs débuts. Nous avons choisi de traiter d'abord les mélanomes, car ce type de cancer est associé à de nombreuses mutations et dispose de plusieurs cibles protéiques. Cependant, nous comptons tester cette approche sur d'autres cancers.

Avant que notre méthode ne devienne une thérapie reconnue, nous avons besoin d'étudier comment elle affecte les tumeurs à long terme et de raccourcir la durée de production du vaccin. Nous voudrions utiliser ces vaccins en complément d'autres immunothérapies pour offrir de meilleures chances aux patients.

BEATRIZ CARRENO
PROFESSEURE DE MÉDECINE À L'UNIVERSITÉ WASHINGTON, À SAINT-LOUIS, AUX ÉTATS-UNIS.
ELAINE MARDIS
CODIRECTRICE DE L'INSTITUT DE GÉNOMIQUE MCDONNELL, À L'UNIVERSITÉ WASHINGTON, À SAINT-LOUIS, AUX ÉTATS-UNIS.

Deux ans avant, Michelle Boyer, 29 ans, habitant Seattle, aux États-Unis, était aussi victime d'un mélanome (qui s'était étendu aux poumons) qui lui laissait peu d'espoir. Toutefois, elle a commencé une série de traitements récemment disponibles qui ont stimulé son système immunitaire. Aujourd'hui, son cancer est toujours là et les effets secondaires des médicaments sont importants, mais elle est toujours en vie.

Dernier exemple: en 2015, Karen Koehler, 59 ans, de Park Ridge, dans le New Jersey, a vraisemblablement guéri de sa leucémie grâce à une réinjection de ses cellules immunitaires, modifiées génétiquement pour combattre le cancer.

Ces trois cas de cancers guéris ou contenus, pris parmi des milliers, illustrent les promesses, mais aussi les difficultés d'un nouveau type de traitement, l'immunothérapie. L'idée est simple: au lieu d'inonder le corps de substances toxiques ou de radiations, tentons de renforcer l'action du système immunitaire. L'immunothérapie s'est vite imposée comme l'un des principaux traitements – avec la chirurgie, les radiations et la chimiothérapie – pour combattre le cancer.

Cette technique en est toutefois à ses balbutiements. L'augmentation de l'espérance de vie de certains patients ne les empêche pas, à terme, de succomber à leur maladie. Les biologistes continuent donc d'expérimenter différentes façons de débrider et de renforcer le système immunitaire à l'aide, par exemple, de vaccins (*voir l'encadré ci-contre*), de virus, de cellules génétiquement modifiées, voire du microbiote intestinal (*voir l'encadré page 68*). Ils commencent également à combiner ces approches pour aider encore plus de patients, avec peut-être moins d'effets secondaires. Du chemin reste à parcourir, mais d'ores et déjà, selon Gary Gilliland, président et directeur du centre de cancérologie Fred Hutchinson, à Seattle: « L'immunothérapie marque un changement de paradigme dans notre approche pour traiter le cancer. »

L'idée de combattre le cancer avec l'aide du système immunitaire remonte à la fin du XIXe siècle, lorsque William Coley, un médecin de New York, a injecté une bactérie à des patients atteints d'un cancer afin de stimuler leurs défenses naturelles. Elle est ensuite tombée dans l'oubli, supplantée d'abord par les chimiothérapies, puis par les traitements à base d'hormones et d'anticorps. Elle est récemment revenue sur le devant de la scène à la faveur des progrès en biologie moléculaire sur le fonctionnement du système immunitaire.

Les cibles les plus intéressantes pour ces nouvelles armes sont les cancers des systèmes circulatoires et lymphatiques, c'est-à-dire les leucémies et les lymphomes. Ces maladies apparaissent lorsque les cellules souches qui donnent normalement naissance aux cellules sanguines se dérèglent et croissent de façon anarchique. Beaucoup de ses tumeurs dites liquides résultent d'une anomalie dans les lymphocytes B. En temps normal, ces cellules immunitaires produisent des anticorps contre les bactéries et les virus (ils aident aussi à coordonner diverses réponses immunitaires). Mais lorsque les lymphocytes B deviennent cancéreux, ils détruisent le corps de l'intérieur.

UN MISSILE TÉLÉGUIDÉ

À la fin du XIXe siècle, les chercheurs ont développé le rituximab, l'équivalent biologique d'un missile téléguidé qui reconnaît la protéine CD20 exhibée à la surface des lymphocytes B à un stade avancé de leur existence. Cet anticorps incite les lymphocytes T à faire ce qu'ils ne font pas d'ordinaire: attaquer et détruire des vieux lymphocytes B porteurs de CD20.

Le problème est que CD20 n'est pas spécifique des cellules cancéreuses. Cette protéine existe aussi sur les lymphocytes B normaux. Néanmoins, la plupart des humains peuvent vivre sans lymphocytes B. Une fois le médicament dissipé, la majorité des patients recommencent à produire des lymphocytes B à partir des cellules souches de la moelle osseuse. Les essais cliniques des années 1990 ont montré que la combinaison de la chimiothérapie et du rituximab était particulièrement efficace contre les cancers des lymphocytes B.

Un traitement plus récent élimine également tous les lymphocytes B, mais avec deux différences clés par rapport au rituximab. D'abord, la cible est CD19, une autre protéine de surface des lymphocytes B. Ensuite, plutôt que d'utiliser une substance pour orienter les lymphocytes T du corps, les biologistes ont prélevé certains lymphocytes T et les ont modifiés génétiquement pour qu'ils attaquent la protéine CD19 automatiquement, sans élément déclencheur externe.

Ces cellules « bodybuildées » sont des lymphocytes T à récepteur antigénique chimériques, ou T CAR (*voir Des OGM tueurs de tumeurs, par A. Posey, page 56*). Ce type de traitement en est encore au stade expérimental, mais on attend prochainement l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA).

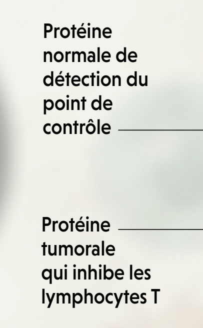
Qu'en est-il des tumeurs solides? Elles posent d'autres problèmes, car elles sont souvent entourées d'une matrice qui empêche les cellules immunitaires d'entrer dans la masse tumorale. De plus, la pression interne d'une tumeur solide est souvent supérieure à celle de son environnement (*voir l'entretien avec E. Farge, page 16*), ce qui a tendance à repousser de nombreux médicaments ainsi que les signaux chimiques utilisés par le système immunitaire pour cibler les cellules aberrantes.

>

TROIS STRATÉGIES IMMUNITAIRES

La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie ont longtemps été les seuls traitements disponibles contre le cancer. Depuis quelques années, d'autres armes ont fait leur apparition. Elles consistent à renforcer les cellules immunitaires de l'organisme et à les aider à traquer et détruire les tumeurs. Trois pistes principales sont explorées, seules ou associées à d'autres traitements.

CONTRE LES TUMEURS SOLIDES
Les cancers de la peau, des poumons… sont des « tumeurs solides » entourées de leur propre environnement protecteur. Les inhibiteurs de points de contrôle perturbent cet environnement, et aident à éliminer des tumeurs avancées de la peau chez un patient sur cinq (en essai clinique).



LES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE

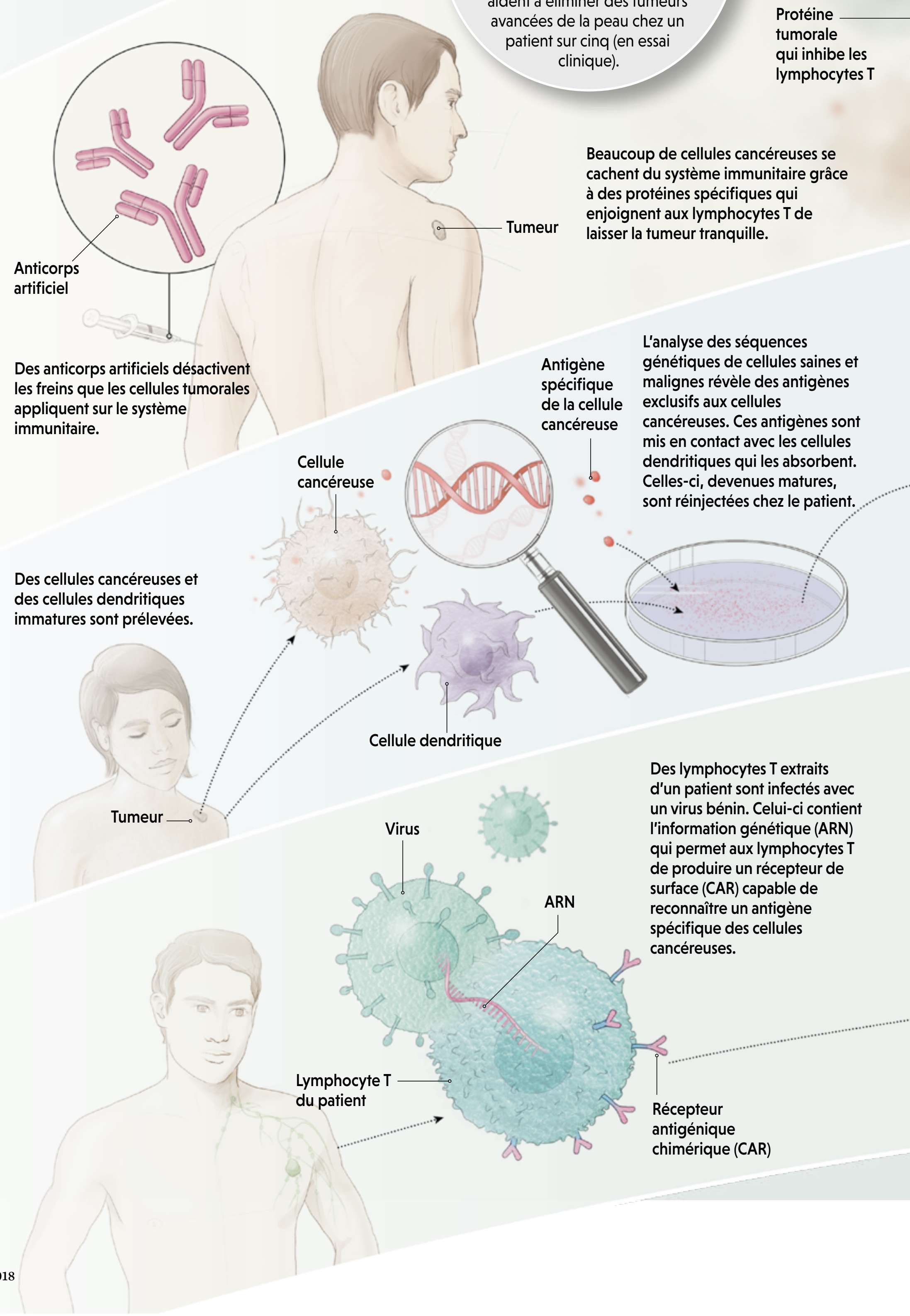
Sans contrôle, les réponses immunitaires détruiraient les tissus sains. Aussi, certaines cellules immunitaires, les lymphocytes T, doivent passer plusieurs points de contrôle avant d'être complètement opérationnelles. Les cellules cancéreuses agissent souvent sur ces points de contrôle et empêchent le système immunitaire d'attaquer la tumeur. Les inhibiteurs de points de contrôle désactivent ces freins et permettent au système immunitaire de remplir son rôle.

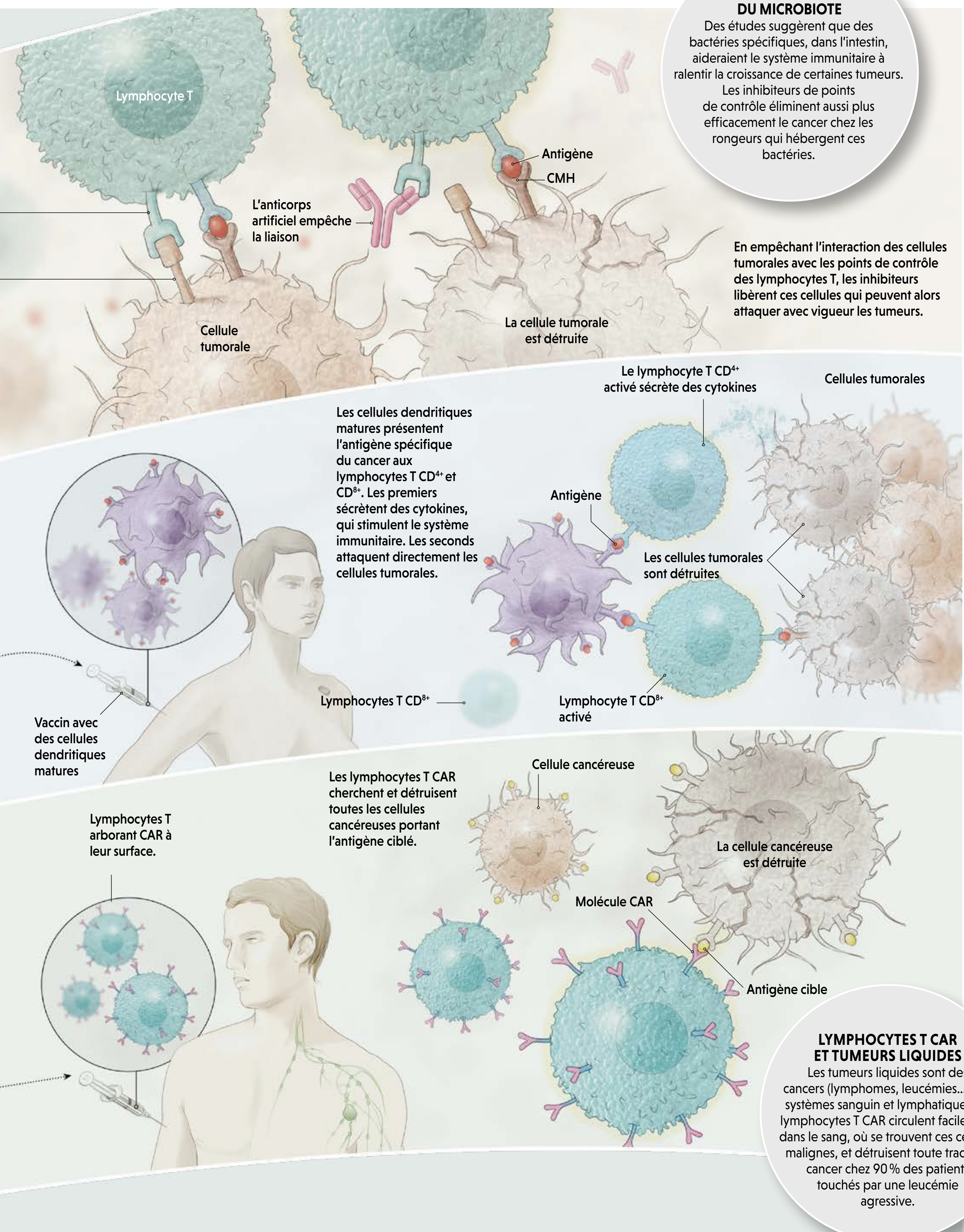
VACCIN ET CELLULES DENDRITIQUES

Les cellules dendritiques patrouillent à la recherche de morceaux de protéines, des antigènes, qui auraient l'air étrangers. Elles les présentent ensuite à d'autres cellules immunitaires, les lymphocytes T CD^{4+} et CD^{8+} qui attaquent alors toute cellule dotée de ces antigènes. Avec des antigènes spécifiques des cellules cancéreuses et les cellules dendritiques d'un patient, on peut créer une sorte de vaccin qui cherchera et détruira ces mêmes cellules cancéreuses.

LES LYMPHOCYTES T CAR

Les lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (T CAR) combinent les attributs des lymphocytes T et B. Leurs récepteurs sont un hybride de ceux que l'on trouve sur ces deux cellules. Grâce à la protéine CAR, cette cellule s'accroche à l'antigène sélectionné et détruit toutes les cellules qui le portent. On se passe donc des étapes intermédiaires d'ordinaire nécessaires aux lymphocytes B et T.





LE RÔLE DU MICROBIOTE

Des études suggèrent que des bactéries spécifiques, dans l'intestin, aideraient le système immunitaire à ralentir la croissance de certaines tumeurs. Les inhibiteurs de points de contrôle éliminent aussi plus efficacement le cancer chez les rongeurs qui hébergent ces bactéries.

LYMPHOCYTES T CAR ET TUMEURS LIQUIDES

Les tumeurs liquides sont des cancers (lymphomes, leucémies...) des systèmes sanguin et lymphatique. Les lymphocytes T CAR circulent facilement dans le sang, où se trouvent ces cellules malignes, et détruisent toute trace du cancer chez 90 % des patients touchés par une leucémie agressive.

LE MICROBIOTE, UN ALLIÉ INATTENDU

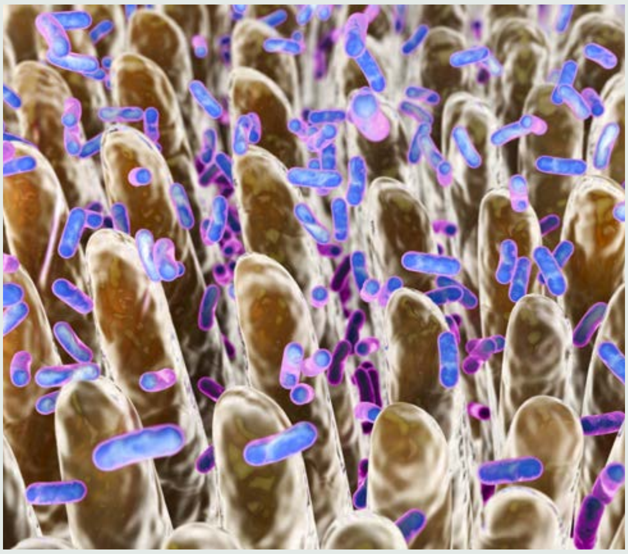
Pourquoi certains patients répondent-ils mieux aux nouvelles immunothérapies contre le cancer que d'autres ? Les composants génétiques des tumeurs ou des patients seraient un élément explicatif, mais on trouve d'autres éléments de réponse ailleurs. Plusieurs travaux, dont les nôtres, mettent en lumière le rôle possible du microbiote, ces bactéries « amicales » qui habitent différentes parties de notre corps (bouche, peau, vagin, intestin...).

Ces communautés de bactéries, et en particulier celles que l'on trouve dans les intestins, se distinguent par les espèces qui les constituent. Or certaines espèces influent sur la réponse inflammatoire du système immunitaire de leur hôte par des mécanismes qui ne sont pas encore totalement compris.

Ainsi, certaines bactéries favorisent une surréaction inflammatoire qui pousse des cellules normales à devenir cancéreuses ou des cellules immunitaires à attaquer des tissus sains, par exemple ceux des articulations, comme dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde.

À l'inverse, d'autres bactéries peuvent déclencher une réponse thérapeutique. Notre équipe a étudié des souches de souris génétiquement identiques, mais dotées de microbiotes différents.

L'injection de cellules issues d'un mélanome chez les souris a conduit à des tumeurs grossissant plus vite chez les unes que chez les autres.



Le microbiote intestinal, un auxiliaire de poids dans la lutte contre le cancer.

Les souris chez lesquelles la tumeur croissait lentement ont également présenté une réponse immunitaire plus forte contre la tumeur.

Étonnamment, en transplantant le microbiote (par échange de matière fécale) de ces souris chez celles où les tumeurs étaient plus agressives, nous avons ralenti la croissance tumorale chez ces dernières !

En analysant l'ADN issu d'échantillons de selles des deux groupes de souris, nous avons découvert deux espèces de bactéries (*Bifidobacterium longum* ou *Bifidobacterium breve*) qui semblent liées à l'activité antitumorale.

De façon remarquable, il a suffi de nourrir les souris avec une seule de ces deux espèces bactériennes pour renforcer leur système immunitaire et ralentir la croissance des tumeurs.

Ces souches bactériennes influent également sur l'efficacité d'un nouveau médicament (le nivolumab) relevant de l'immunothérapie. Chez les souris à qui on a administré ce traitement, les tumeurs ont totalement disparu chez les rongeurs abritant des *Bifidobacterium* dans leur microbiote. Chez les souris dépourvues de ces bactéries, la réponse au médicament n'a été que partielle. Elle n'a été complète qu'après le transfert des « bonnes » souches bactériennes.

Une autre équipe, dirigée par Laurence Zitvogel, de l'Institut Gustave-Roussy, à Villejuif, a conduit une expérience similaire avec une autre immunothérapie. Ils ont découvert que deux bactéries d'un autre genre, en l'occurrence *Bacteroides*, permettaient aux animaux traités d'éliminer les tumeurs injectées. En donnant aux animaux un antibiotique qui tuait ces bactéries, le médicament anticancéreux devenait inefficace. Ce résultat devrait faire réfléchir les médecins, étant donné le nombre de patients atteints de cancers qui reçoivent également des antibiotiques.

Pour aller plus loin, nous devons identifier les espèces bactériennes du microbiote humain et étudier leurs potentiels effets antitumoraux. Alors seulement nous pourrons recommander des traitements aux patients. Ces bactéries comme *Bifidobacterium* ou *Bacteroides* semblent certes avoir des effets favorables, mais d'autres souches pourraient profiter aux tumeurs.

Doit-on manger des yaourts pour renforcer des traitements immunitaires ? Pas nécessairement, car ces produits lactés contiennent généralement *Bifidobacterium lactis* ou *Bifidobacterium bifidum*, et on ignore encore si ces deux espèces ont le même effet que les espèces que nous avons identifiées.

Les médecins doivent également veiller à ne pas trop stimuler le système immunitaire, de peur de déclencher des maladies auto-immunes.

MARIA-LUISA ALEGRE
PROFESSEURE AU DÉPARTEMENT DE MÉDECINE, À L'UNIVERSITÉ DE CHICAGO.

THOMAS GAJEWSKI
EST PROFESSEUR AUX DÉPARTEMENTS DE PATHOLOGIE ET DE MÉDECINE, À L'UNIVERSITÉ DE CHICAGO.

Toutefois, ces tumeurs ne sont pas des forteresses inattaquables. En 2011, la FDA a approuvé un anticorps nommé ipilimumab pour traiter des cas avancés de mélanomes. Contrairement aux thérapies traditionnelles, ce traitement n'est pas conçu pour tuer directement les tumeurs: il délègue le travail aux défenses naturelles de l'organisme en levant les freins du système immunitaire que certains cancers sont capables d'activer. (*voir Débrider l'immunité, par J. Wolchok, page 70*).

L'immunothérapie a déjà fait ses preuves, et l'on cherche désormais à la rendre encore plus efficace

L'ipilimumab s'est rapidement montré efficace contre le cancer des poumons et les mélanomes. Les laboratoires pharmaceutiques ont alors développé d'autres médicaments fondés sur la même stratégie. Le pembrolizumab qui a été si bénéfique à Jimmy Carter est l'un de ceux-là.

UN TRAITEMENT DE PRÉSIDENT

Pourtant, Michelle Boyer, dont le cas est similaire à celui de l'ancien président, ne réagit pas aussi bien à des traitements comparables. C'est une énigme. Des médecins estiment que l'âge avancé de Jimmy Carter l'aurait aidé, car les vieilles cellules cancéreuses auraient subi davantage de mutations: le système immunitaire n'aurait alors eu besoin que d'un petit coup de pouce.

En revanche, chez certains patients, les lymphocytes T pourraient ne jamais atteindre le cœur de la tumeur, trop dense. Chez d'autres patients encore, les lymphocytes T semblent être au bon endroit, mais restent inopérants, peut-être parce que plusieurs éléments doivent être débloqués. De fait, une étude, parue en 2015 dans le *New England Journal of Medicine*, a montré que les patients atteints de mélanomes s'en sortaient mieux avec deux inhibiteurs de points de contrôle plutôt qu'un.

Les médecins sont incapables de prédire l'efficacité d'un inhibiteur donné ou d'une combinaison de traitements. Aujourd'hui, plus de 20% des patients atteints de mélanomes avancés et participant à des essais cliniques sont complètement guéris par des inhibiteurs de points de contrôle et un peu plus de la moitié le sont partiellement. On doit comprendre cette disparité. Plus intriguant encore, certaines tumeurs qui semblent attirer peu de lymphocytes T régressent grâce aux inhibiteurs, alors que ces médicaments n'ont parfois aucun effet sur des tumeurs riches en lymphocytes T. Le cancer a sans doute d'autres secrets à livrer…

Pour toutes ces raisons, la mise au point d'un traitement individuel contre les tumeurs solides relève aujourd'hui de la méthode par essai-erreur. Michelle Boyer et d'autres patients qui enchaînent les différents traitements espèrent vivre jusqu'à ce que le bon médicament soit mis au point. L'espoir est permis.

Selon des spécialistes, le processus de sélection d'un traitement immunitaire va devenir de plus en plus rationnel et expérimentalement étayé. Un patient avec une tumeur solide pourrait d'abord subir une biopsie. Si l'analyse révèle la présence de lymphocytes T en quantités suffisantes, on prescrirait alors un ou plusieurs inhibiteurs de points de contrôle. Aujourd'hui, trois inhibiteurs sont disponibles et plus d'une dizaine d'autres sont en développement. Dans le cas où les lymphocytes T seraient plus rares, les médecins essaieront d'autres techniques pour à la fois attirer ces cellules et l'attention du système immunitaire sur la croissance anormale avant d'ouvrir les points de contrôle.

Une autre piste consisterait à utiliser des moyens plus traditionnels, comme les radiations et la chimiothérapie, pour renforcer la réponse immunitaire. En tuant un large nombre de cellules tumorales avec de plus petites doses de chimiothérapie et de radiations, on devrait pouvoir libérer suffisamment de débris cellulaires pour signaler la tumeur au système immunitaire. Un inhibiteur de point de contrôle viendrait ensuite à bout du cancer ainsi affaibli. De telles hypothèses sont aujourd'hui en test.

Alors que de plus en plus d'immunothérapies sont autorisées, pour le plus grand bénéfice des patients, une autre difficulté se dresse: leur coût. Le marché global des médicaments anticancéreux approcherait 100 milliards de dollars par an! Une meilleure production, des doses prescrites plus faibles et des durées de traitement raccourcies aideraient à réduire les dépenses de santé. Avec l'aide des laboratoires pharmaceutiques, les services publics doivent veiller à ce que ces traitements innovants et plein de promesses restent accessibles à tous les patients, qu'ils soient anciens présidents ou pas. ■

BIBLIOGRAPHIE

B. CARRENO *ET AL.*, A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells, *Science*, vol. 348, pp. 803-808, 2015

M. VÉTIZOU *ET AL.*, Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota, *Science*, vol. 350, pp. 1079-1084, 2015

A. SIVAN *ET AL.*, Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti–PD-L1 efficacy, *Science*, vol. 350, pp. 1084-1089, 2015

L'ESSENTIEL

- Tandis que les thérapies classiques contre le cancer attaquent directement les tumeurs, l'immunothérapie recrute les propres défenses de l'organisme.

- La plupart des stratégies actuelles consistent à doper une réponse immunitaire existante, mais trop faible.

- Une nouvelle approche vise à relâcher les «freins» qui, normalement, empêchent l'emballement du système immunitaire.

- Des résultats positifs durables ont été obtenus dans des cas de mélanome métastatique et de cancer du rein ou du poumon à des stades avancés.

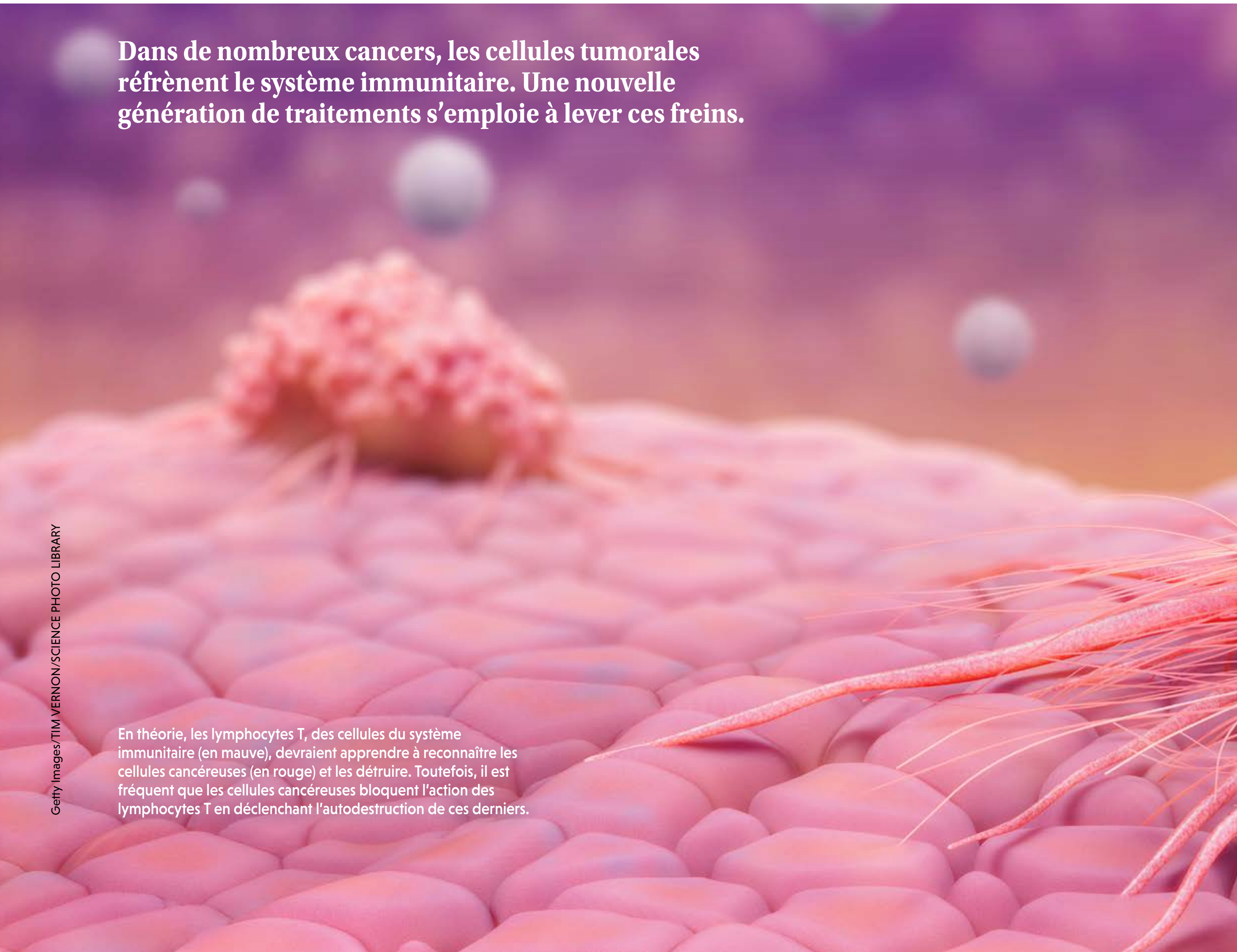
L'AUTEUR



JEDD WOLCHOK
est le chef du service Mélanomes et immunothérapies au Memorial Sloan Kettering Cancer Center, à New York.

Débrider l'immunité

Dans de nombreux cancers, les cellules tumorales réfrènent le système immunitaire. Une nouvelle génération de traitements s'emploie à lever ces freins.



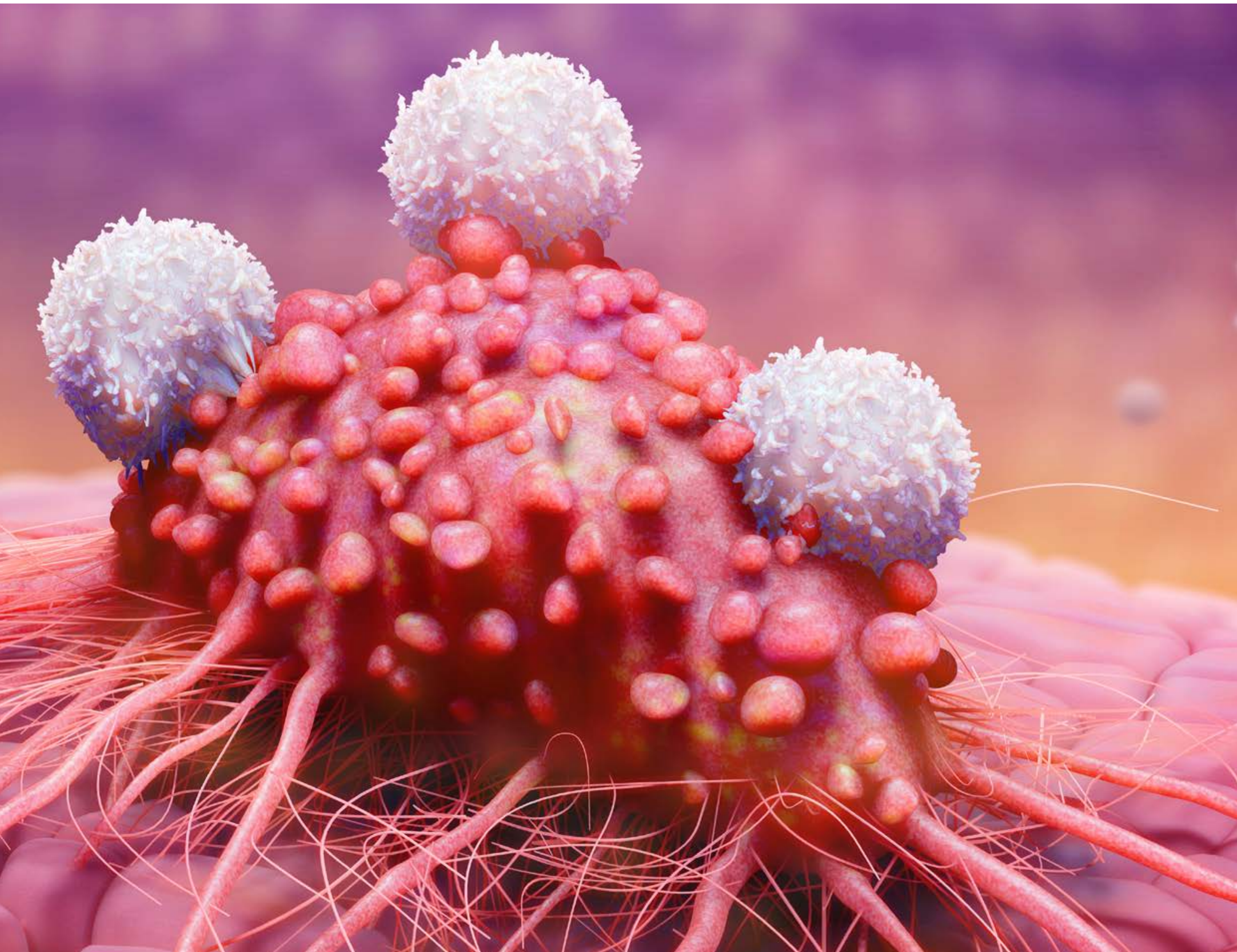
En théorie, les lymphocytes T, des cellules du système immunitaire (en mauve), devraient apprendre à reconnaître les cellules cancéreuses (en rouge) et les détruire. Toutefois, il est fréquent que les cellules cancéreuses bloquent l'action des lymphocytes T en déclenchant l'autodestruction de ces derniers.

Getty Images/TIM VERNON/SCIENCE PHOTO LIBRARY

En juin 2004, on m'a demandé d'examiner Shirley (le prénom a été changé), une jeune femme de 22 ans qui venait de finir ses études, et était sur le point de se marier. Elle souffrait depuis plusieurs mois d'une toux persistante. Les analyses révélèrent de nombreuses masses dans ses poumons et autour : il s'agissait de métastases qui s'étaient propagées à partir d'un mélanome, un cancer de la peau, dont Shirley ignorait l'existence. Immédiatement, elle commença chimiothérapie et radiothérapie, non sans avoir différé son mariage. Malheureusement, après deux années de traitement, la propagation des tumeurs avait certes ralenti, mais n'avait pas pour autant cessé. Shirley était à court d'options…

Je lui ai alors proposé de participer à une étude visant à tester un nouveau médicament, conçu pour stimuler le système immunitaire du patient contre le cancer. C'était un essai randomisé, ce qui signifie que tous les participants ne recevraient pas le nouveau médicament, nommé MDX-010 à l'époque, mais Shirley accepta. Après quatre traitements, toute trace de mélanome avait disparu. Aujourd'hui, Shirley est en complète rémission; elle a deux enfants en bonne santé et a, dit-elle, «retrouvé une vie normale».

De mon côté, la guérison de Shirley a validé l'idée qu'orienter le système immunitaire contre les cellules tumorales est une stratégie efficace. L'optimisme a gagné la communauté médicale en 2013, lorsque ce traitement et d'autres immunothérapies ont conduit à des succès similaires sur des patients à des stades avancés de



leucémie et de cancers des reins et des poumons. L'immunothérapie n'est pas une panacée, mais les récents progrès devraient nous aider à être moins démunis face à divers cancers.

L'idée que le système immunitaire pourrait endiguer le cancer n'est pas nouvelle. Ainsi, il y a plus de cent ans, William Coley, chirurgien au New York Cancer Hospital (aujourd'hui le Memorial Sloan Kettering Cancer Center), essaya d'utiliser des bactéries inactivées par la chaleur. Il avait remarqué que certains patients qui avaient développé une infection après un traitement chirurgical de leur cancer semblaient vivre plus longtemps que ceux qui n'étaient pas tombés malades. Il a alors émis l'hypothèse que les défenses intrinsèques mobilisées contre l'agent infectieux pouvaient perturber la tumeur.

Depuis, les biologistes ont beaucoup appris sur ces défenses – le système immunitaire – ainsi que sur les médiateurs chimiques et les interrupteurs moléculaires qui le modulent. Ils ont notamment compris comment le système immunitaire se mobilise rapidement pour détecter des agents infectieux, tels que des bactéries ou des virus. Par ailleurs, ils ont identifié les mécanismes de régulation qui, en temps normal, réfrènent le système immunitaire de façon à préserver le tissu sain. Les biologistes ont également compris en détail comment le système réagit face au cancer et la façon dont ce dernier le perturbe.

PLUSIEURS LIGNES DE DÉFENSE

La première ligne de défense contre les agents pathogènes est une réponse non spécifique, coordonnée par des neutrophiles et des monocytes. Ces cellules (des globules blancs), dites de l'immunité innée, reconnaissent, à l'échelle moléculaire, certains motifs communs aux bactéries et aux virus, tels que des éléments de leur paroi extérieure ou des particularités structurelles de leur ADN ou ARN. Bien que ces globules blancs ne ciblent pas une espèce ou une protéine particulières, ils parviennent à détruire nombre d'envahisseurs microbiens. Ce faisant, ils produisent des fragments moléculaires, des antigènes, que les autres protagonistes du système immunitaire perçoivent comme étrangers.

Ces antigènes activent les cellules de la deuxième ligne de défense – le système immunitaire dit adaptatif. La réponse, bien plus ciblée que la première, crée, si elle l'emporte, une mémoire de l'envahisseur qui facilitera l'élimination de ce dernier lors d'une nouvelle attaque. Deux autres types de globules blancs, les lymphocytes T et B, sont au cœur de cette réponse adaptative.

On distingue plusieurs sortes de lymphocytes T, mais toutes proviennent des mêmes précurseurs issus du thymus, un petit organe situé juste au-dessus du cœur, au centre de la poitrine. Les lymphocytes B, quant à eux, sont dérivés de la moelle osseuse et produisent des anticorps à leur surface. Tout comme certaines protéines à la surface des lymphocytes T, les anticorps s'arriment à des antigènes spécifiques, permettant ainsi au système immunitaire de cibler et détruire les bactéries et les cellules infectées qui présentent ces antigènes à leur surface. Lorsque le système immunitaire fonctionne de façon optimale, ses branches innée et acquise coopèrent pour identifier les agents pathogènes dangereux et les éliminer. De plus, une catégorie de cellules T garde une mémoire moléculaire à long terme de la menace initiale et neutralise ainsi plus rapidement une récidive.

Plus de 20 % des patients atteints d'un mélanome métastatique traités avec l'ipilimumab étaient en vie trois ans plus tard

Les cancers ne sont bien sûr pas des infections. Néanmoins, le système immunitaire pourrait reconnaître les cellules cancéreuses, car elles présentent des fragments moléculaires anormaux, que les lymphocytes T et B devraient donc percevoir comme étrangers. Pourtant, souvent, pour diverses raisons, le système immunitaire ne parvient pas à combattre les tumeurs. Au fil des ans, les efforts de la médecine pour stimuler sa réponse ont fourni des résultats mitigés. Les approches récentes, plus prometteuses, explorent une piste différente. En effet, on s'est aperçu que, parfois, les tumeurs cancéreuses piratent les interrupteurs du système immunitaire – les mécanismes qui régulent son activité – et, ce faisant, freinent les réponses antitumorales. Peut-on lever ces freins ?

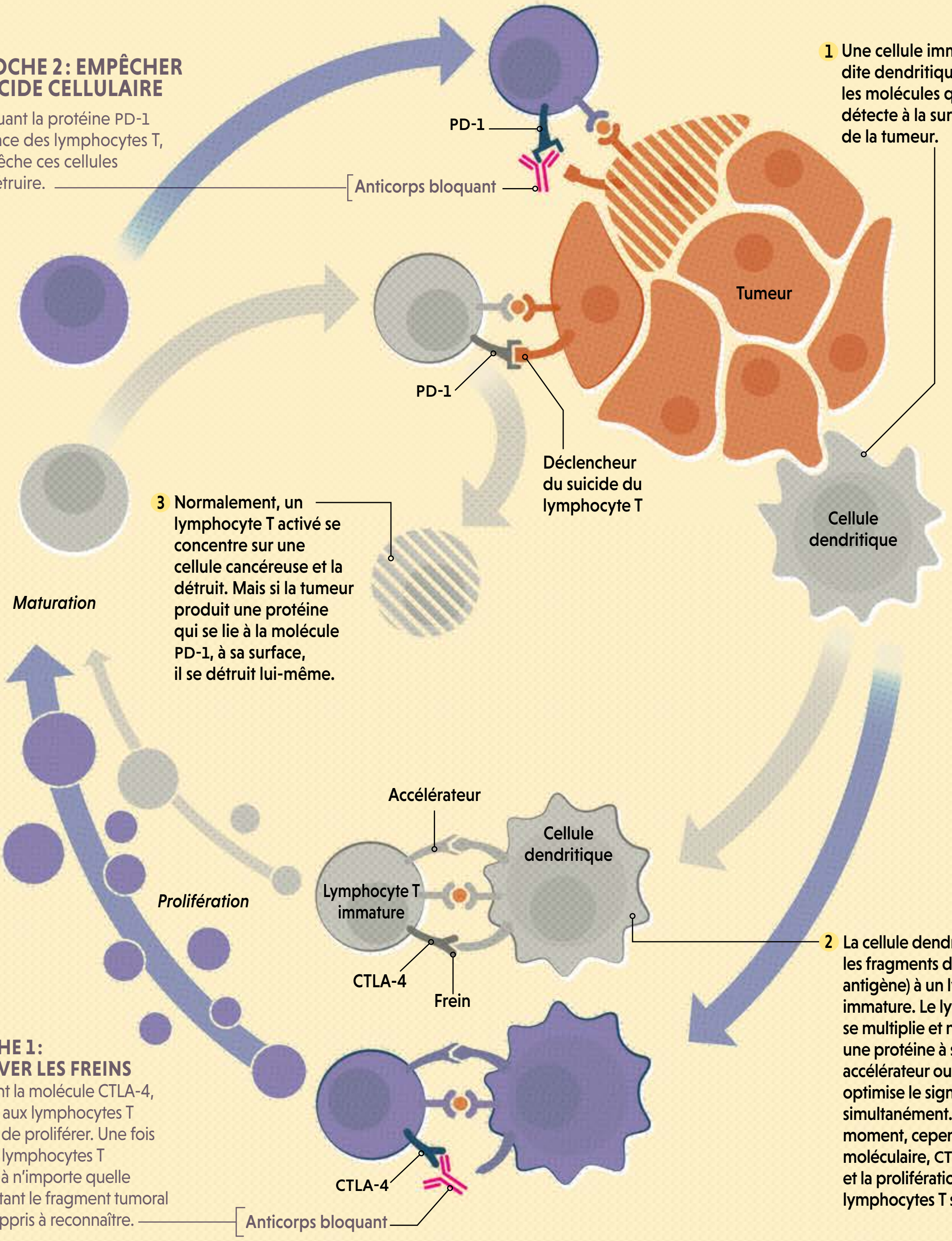
Le traitement expérimental qui a sauvé la vie de Shirley s'inscrit dans ce nouveau modèle. Il est dérivé d'une étude sur la protéine CTLA-4 présente dans de nombreux types de lymphocytes T, mais activée seulement après que certaines cellules T ont reconnu leur cible et reçu un signal d'autorisation *via* d'autres molécules. Une fois activée, la protéine CTLA-4 et de nombreuses autres fonctionnent comme une série de freins moléculaires et de points de contrôle qui évitent que le système immunitaire ne s'emballe.

DEUX APPROCHES POUR RELANCER LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

L'étude des mécanismes par lesquels le système immunitaire lutte contre le cancer – et parfois échoue *(la voie en gris)* – a incité les chercheurs à développer deux nouvelles approches *(en bleu)* pour doper les défenses de l'hôte contre une tumeur.

POURQUOI LA NATURE A BESOIN D'AIDE

En théorie, le système immunitaire devrait détruire les tumeurs lorsqu'il les reconnaît 1, mais, en pratique, il arrive que des freins moléculaires et des points de contrôle entravent sa capacité à les attaquer 2, parfois sous l'action des cellules tumorales elles-mêmes 3.



APPROCHE 2 : EMPÊCHER LE SUICIDE CELLULAIRE

En bloquant la protéine PD-1 à la surface des lymphocytes T, on empêche ces cellules de se détruire.

1 Une cellule immunitaire dite dendritique digère les molécules qu'elle détecte à la surface de la tumeur.

3 Normalement, un lymphocyte T activé se concentre sur une cellule cancéreuse et la détruit. Mais si la tumeur produit une protéine qui se lie à la molécule PD-1, à sa surface, il se détruit lui-même.

2 La cellule dendritique présente les fragments de tumeur (un antigène) à un lymphocyte T immature. Le lymphocyte T ne se multiplie et ne mature que si une protéine à sa surface – un accélérateur ou costimulateur – optimise le signal en s'activant simultanément. Au bout d'un moment, cependant, un frein moléculaire, CTLA-4, est activé et la prolifération des lymphocytes T s'arrête.

APPROCHE 1 : DÉSACTIVER LES FREINS

En bloquant la molécule CTLA-4, on permet aux lymphocytes T immatures de proliférer. Une fois activés, les lymphocytes T s'associent à n'importe quelle cellule portant le fragment tumoral qu'ils ont appris à reconnaître.

Jen Christiansen

On comprend la nécessité de tels moyens de contrôle en les supprimant. Des souris modifiées génétiquement pour ne pas exprimer la protéine CTLA-4 meurent à l'âge de trois ou quatre semaines: sans aucun frein, les cellules T activées s'infiltrent dans tous les organes sains et les détruisent. Cette découverte, en 1995, montre que l'absence permanente de cette molécule provoque une réponse auto-immune dévastatrice.

La même année, James Allison, alors à l'université de Californie, à Berkeley, a émis l'hypothèse que si l'on arrivait à lever temporairement le frein CTLA-4, le système immunitaire serait en mesure de lancer une attaque plus vigoureuse contre les cellules cancéreuses. L'équipe de James Allison a testé cette idée en injectant à des souris un anticorps de synthèse qui bloque CTLA-4.

De fait, l'inactivation de CTLA-4 entraîna la régression de plusieurs types de tumeur (cancer du côlon, sarcomes...) qui avaient été greffés aux rongeurs. Dans d'autres expériences, ce sont des mélanomes qui ont considérablement régressé: cette fois, James Allison et ses collègues ont traité les souris avec un anticorps bloquant CTLA-4 et un vaccin expérimental conçu pour déclencher une réponse immunitaire spécifique contre ce type de cancer (ici, un vaccin constitué de cellules de mélanome modifiées pour qu'elles produisent des cytokines, des molécules qui stimulent le système immunitaire).

L'étape suivante consistait à tester cette approche chez l'humain. Avec la collaboration de l'entreprise Medarex (rachetée en 2009 par Bristol Myers Squibb), qui développa une version humaine de l'anticorps de blocage de CTLA-4 (d'abord nommé MDX-010 et aujourd'hui connu sous le nom ipilimumab), James Allison a commencé les essais cliniques sur des patients atteints de cancers à des stades très avancés ne répondant pas aux autres traitements.

DES RÉSULTATS TROMPEURS ?

Dès les premiers essais et tout au long des expériences, les tumeurs de plusieurs patients ont considérablement régressé. Pourtant, auparavant, des tests préliminaires avaient livré de curieux résultats. Les chercheurs ont ainsi appris qu'en matière d'immunothérapie les moyens usuels pour estimer la réussite d'un traitement anticancéreux apportent des résultats parfois trompeurs.

En général, les oncologues savent assez vite si un patient répond bien à un traitement anticancéreux. On utilise différentes techniques d'imagerie pour mesurer la taille de la tumeur juste avant le début du traitement, puis environ six semaines plus tard. Si celle-ci a diminué, on continue le traitement. Sinon, on envisage une autre approche ou on arrête le traitement.

Prendre ce type de décision dans le cas de l'immunothérapie n'est pas aussi simple. D'abord, il faut laisser au système immunitaire le temps de s'activer : en général, on ne mesure la taille de la tumeur que douze semaines après le début du traitement. Mais même avec ces six semaines supplémentaires de traitement et d'observation, les résultats des expériences avec CTLA-4 laissaient les chercheurs perplexes. Les examens montraient clairement une amélioration chez certains patients, tandis que, chez d'autres, les tumeurs préexistantes avaient grossi et de nouvelles étaient même apparues. Pourtant, certains patients ayant des tumeurs plus grosses se sentaient mieux.

Une « tempête » thérapeutique serait parfaite pour tuer les cellules cancéreuses et doper le système immunitaire

Avec le recul, le grossissement des tumeurs après immunothérapie s'explique de deux façons: soit le traitement ne fonctionne pas, soit un grand nombre de lymphocytes T et d'autres cellules immunitaires ont envahi la tumeur. En d'autres termes, des tumeurs plus grosses pourraient, paradoxalement, signifier que le traitement fonctionne ! Les progrès étant difficiles à évaluer pendant une immunothérapie, les chercheurs utilisent désormais le taux de survie des patients (leur durée de vie) comme critère principal.

Les résultats des derniers essais cliniques montrent que chez un peu plus de 20% des patients atteints d'un mélanome métastatique et traités avec l'ipilimumab, la maladie est contrôlée sur le long terme: ils sont encore en vie plus de trois ans après le début du traitement. C'est important car, avant les immunothérapies, l'espérance de vie moyenne en cas de mélanome métastatique était de sept à huit mois. De fait, certains des premiers bénéficiaires, telle Shirley, sont en vie plus de cinq ans après le traitement.

Pendant ce temps, la recherche a progressé sur un autre frein du système immunitaire, la protéine PD-1 parsemée à la surface de nombreux lymphocytes T. Lorsqu'elle est liée à certaines molécules, la protéine PD-1 conduit la cellule qui la porte à se détruire – un processus

> normal qui, comme dans le cas de la protéine CTLA-4, contribue à modérer une réponse immunitaire. Cependant, certaines cellules cancéreuses détournent la fonction des protéines PD-1: des molécules à leur surface trompent les protéines PD-1 des lymphocytes T, déclenchant ainsi trop tôt l'autodestruction des cellules. Chaque lymphocyte T qui attaque la tumeur reçoit un signal pour se suicider !

Aujourd'hui, six sociétés ont développé des anticorps qui empêchent diverses tumeurs d'utiliser la voie PD-1 pour induire le suicide des lymphocytes T. Dans des essais récents, ces molécules ont octroyé à plus de 30% des patients, atteints de mélanomes avancés, de longues périodes de rémission, parfois de plusieurs années. Plusieurs collègues et confrères ont utilisé ces agents anti-PD-1 chez des patients présentant un certain type de cancer du poumon. Plus de 20% des participants ont obtenu une régression durable.

Annoncés en 2012, les résultats sur le cancer du poumon ont marqué un tournant en immunothérapie. Les médecins sceptiques, qui n'y voyaient qu'une stratégie applicable à certaines tumeurs spécifiques particulièrement sensibles aux traitements immunitaires, ne peuvent plus ignorer cette méthode. Aujourd'hui, elle est efficace pour un éventail plus large de cancers et devrait bientôt rejoindre la panoplie des traitements classiques, aux côtés de la chimiothérapie et de la radiothérapie.

Certes, comme beaucoup de traitements anticancéreux, ces deux immunothérapies ont des effets secondaires. Les médicaments anti-CTLA-4, par exemple, déclenchent parfois des réactions inflammatoires sur la peau et dans le gros intestin, lorsque les cellules immunitaires libèrent un excès de médiateurs chimiques inflammatoires. On traite les éruptions cutanées et les crampes et diarrhées avec des stéroïdes immunosuppresseurs tels que la prednisone.

De même, les patients qui reçoivent la thérapie bloquant PD-1 sont sujets à des inflammations, en particulier des reins, des poumons et du foie, mais elles sont moins fréquentes et moins sévères qu'avec les traitements anti-CTLA-4. Heureusement, l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires ne semble pas affecter l'efficacité de ces traitements sur les tumeurs.

L'inflammation peut conduire à des problèmes plus graves. Les chercheurs ont longtemps craint que la stimulation du système immunitaire entraîne une réaction auto-immune incontrôlable contre toujours plus de tissus normaux. Toutefois, ces effets secondaires inflammatoires semblent temporaires et, une fois traités, ne réapparaissent plus.

La question qui nous occupe désormais concerne l'utilisation d'une combinaison des anticorps contre PD-1 et CTLA-4. Ces deux types d'anticorps stimulant la réponse immunitaire contre les tumeurs *via* des voies différentes, il est légitime de penser à leur combinaison. En 2007, des expériences sur des animaux de laboratoire ayant développé un cancer du côlon et un mélanome ont montré que deux traitements associés sont plus efficaces qu'un seul. Aussi, en 2010, mon groupe, avec Mario Sznol, à l'université Yale, a mené une étude chez 53 patients atteints d'un mélanome métastatique sur l'innocuité de l'utilisation conjointe de l'ipilimumab et du nivolumab, un médicament anti-PD-1.

AVIS DE TEMPÊTE THÉRAPEUTIQUE

Les résultats, que nous avons présentés en 2013, étaient saisissants. Chez plus de 50 % des patients traités, les tumeurs avaient diminué de plus de la moitié de leur taille initiale. Ces réponses sont radicalement différentes de celles obtenues avec chaque agent seul. Les effets secondaires étaient aussi plus communs, et également contrôlables avec des corticoïdes.

Ce ne sont que des résultats préliminaires obtenus sur un petit nombre de patients, qui nécessitent d'être reproduits à plus grande échelle, mais nous menons actuellement une étude étendue de la combinaison des blocages par l'ipilimumab et le nivolumab chez plus de 900 patients atteints d'un mélanome. Les résultats préliminaires de cette vaste étude, publiés en 2015, ont confirmé l'efficacité du traitement combiné par rapport à une monothérapie. Ces premiers résultats ont conduit à l'approbation de la combinaison aux États-Unis et en Europe, mais nous attendons encore les données sur la survie à long terme des patients de l'étude.

D'autres groupes étudient cette immunothérapie combinée pour traiter le cancer du poumon, du rein, de l'estomac, du sein, des voies aérodigestives supérieures et du pancréas. L'association de cette stratégie avec des attaques directes contre les tumeurs, par chimiothérapie ou radiothérapie, pourrait aussi être plus efficace si les cellules cancéreuses meurent d'une façon qui déclenche la réponse immunitaire innée.

On créerait une «tempête» thérapeutique parfaite pour tuer les cellules cancéreuses et doper la reconnaissance des débris par le système immunitaire. Une telle combinaison devrait aussi permettre aux lymphocytes T de se forger une mémoire des cellules cancéreuses rencontrées et, à l'avenir, de maintenir une vigilance accrue contre l'apparition d'éventuelles tumeurs longtemps après l'arrêt du traitement. Reste à savoir si ce type d'immunothérapie pourrait ou devrait être combiné à d'autres en développement – tels les vaccins contre le cancer – afin d'obtenir des résultats encore meilleurs. Les rémissions à long terme, voire les guérisons, sont en tout cas désormais des issues envisageables. ■

BIBLIOGRAPHIE

J. LARKIN *ET AL.*, Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma, *The New England Journal of Medicine*, vol. 373, pp. 23-34, 2015

J. WOLCHOK *ET AL.*, Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma, *The New England Journal of Medicine*, vol. 369, pp. 122-133, 2013.

R. SCHREIBER *ET AL.*, Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer immunosuppression and promotion, *Science*, vol. 331, pp. 1565-1570, 2011.

EMANUELA ROMANO



« Pour une meilleure efficacité, l'avenir de l'immunothérapie passera par son association avec d'autres thérapies »

Quels sont les principaux axes de recherche en immunothérapie ?

Emanuela Romano : Plusieurs voies sont explorées pour activer le système immunitaire aux différentes étapes de son intervention dans le déclenchement d'une réponse antitumorale efficace (*voir Pas de plan de paix pour le cancer, par K. Weintraub, page 62*). Ces étapes sont la cible des immunothérapies en développement, en essai clinique ou approuvées aux États-Unis et en Europe dans le traitement spécifique de diverses tumeurs solides ou liquides.

En particulier, l'étude des points de contrôle immunitaires a permis de définir de nouvelles cibles pour réguler le système immunitaire et induire une réponse antitumorale. Ces cibles sont des molécules à la surface des lymphocytes T, les cellules qui reconnaissent et détruisent les agents pathogènes ou les cellules tumorales. Elles modulent l'activité de ces cellules. Certaines, comme les protéines CTLA-4 ou PD-1, mais aussi d'autres telles que VISTA ou TIGIT, empêchent le système immunitaire de s'emballer et de détruire des tissus sains. D'autres, au contraire, telles les protéines OX40 et GITR, stimulent les lymphocytes T. L'idée est de concevoir, d'un côté, des anticorps qui bloquent l'action des points de contrôle inhibiteurs et, de l'autre, des molécules qui renforcent celle des points de contrôle activateurs.

Toujours dans l'idée de lever les verrous du système immunitaire, une autre stratégie à l'étude vise à bloquer des enzymes impliquées dans ce verrouillage, telle IDO, dont l'inhibition s'est révélée efficace pour empêcher les cellules tumorales d'échapper à la réponse immunitaire.

D'autres recherches se focalisent sur les modalités de l'immunothérapie: une immunothérapie sera-t-elle plus efficace associée à une chimiothérapie? À une radiothérapie? À d'autres immunothérapies? De même,

BIO EXPRESS

2003
Doctorat de médecine, à l'université Sapienza, à Rome.

2011
Médecin-chercheuse à l'hôpital universitaire de Lausanne et au centre Ludwig de recherche sur le cancer.

2015
Directrice médicale du Centre d'immunothérapie de l'institut Curie, à Paris.

faut-il plutôt donner une immunothérapie de façon systémique, dans tout l'organisme par le sang, ou cibler une seule lésion par injection afin d'obtenir une réponse locale, qui deviendra systémique ensuite *via* la circulation des lymphocytes T dans le sang? L'approche ciblée est notamment celle que l'on essaye de développer en utilisant des vaccins antitumoraux ou des virus oncolytiques.

L'immunothérapie par voie vaccinale est-elle utilisée ?

Emanuela Romano : Oui, depuis 2010, le sipuleucel-T est autorisé aux États-Unis dans le traitement de certains cancers de la prostate résistants à l'hormonothérapie. Un vaccin est aussi en essai clinique de phase III sur un mélanome en association avec le pembrolizumab, un anti-PD-1. Mais il s'agit toujours de traiter des patients à un stade avancé, métastatique, de la maladie. On ne peut pas encore dire si de tels vaccins protégeront un jour d'une récidive après l'ablation d'une tumeur.

On a toutefois compris pourquoi les vaccins conçus il y a dix à quinze ans ne marchaient pas. On n'utilisait qu'un seul antigène, et les vaccins n'étaient alors pas assez puissants. Le système immunitaire se mettait à tolérer les cellules tumorales porteuses de l'antigène. Aujourd'hui, on a compris qu'il faut ajouter des adjuvants pour déclencher une réponse immunitaire efficace. De nouveaux adjuvants immunologiques sont aujourd'hui à l'étude.

Laisse-t-on de côté les premières voies envisagées, celles qui visent à activer le système immunitaire de façon non spécifique, *via* des cytokines ?

Emanuela Romano : L'interleukine 2, une des cytokines utilisées, est très efficace, surtout contre le cancer du rein et le mélanome, mais on l'utilise peu, en effet, à cause de la toxicité du traitement. Celle-ci est gérable, mais nécessite une équipe soignante dédiée.

Les thérapies cellulaires à base de lymphocytes T modifiés sont les plus récentes. Sont-elles prometteuses ?

Emanuela Romano : Oui, certainement. Plusieurs stratégies visent à ajouter à la surface des lymphocytes T du patient des protéines qui les aideront à reconnaître les tumeurs (*voir Des OGM tueurs de tumeurs, par A. Posey, page 56*). Mais, là aussi, le traitement nécessite des équipes spécialisées et une logistique de haute qualité, car la prise en charge de la toxicité est complexe. Avec l'immunothérapie, on joue avec le feu. C'est une arme à double tranchant. L'idée est de déclencher une réponse de l'hôte contre la tumeur, mais la tumeur fait partie de l'hôte. Et des cellules saines portent parfois les mêmes antigènes. La réponse immunitaire activée risque donc de les atteindre, surtout si elle est puissante. On prend ce risque car, le plus souvent, la tumeur est une maladie agressive.

Arrive-t-on à cibler une tumeur, pour limiter la toxicité du traitement ?

Emanuela Romano : Non, pas encore suffisamment, car les antigènes exprimés uniquement dans les cellules tumorales sont quasi inexistants. Pour pallier le manque de sélectivité des thérapies cellulaires, on développe des sortes d'interrupteurs qui éteindraient la réponse immunitaire en cas d'effets secondaires trop importants. Mais c'est encore exploratoire.

On essaye aussi de trouver de nouvelles cibles plus spécifiques des tumeurs, mais on a souvent de mauvaises surprises. Un lymphocyte modifié pour reconnaître un antigène que l'on croyait spécifique de la tumeur peut, par malchance, interagir avec une molécule normale de l'hôte et déclencher des complications. Une approche à l'étude pour limiter la toxicité du traitement consiste à réserver les thérapies cellulaires à des patients dont la maladie est peu disséminée. Cela permettrait d'éviter de déclencher une inflammation systémique trop importante.

Vous dites que l'on essaye de tester les associations de thérapies. Peut-on espérer une médecine propre à chaque patient ?

Emanuela Romano : On n'a pas encore assez de biomarqueurs des tumeurs – de signatures moléculaires spécifiques de telle caractéristique tumorale – pour différencier les patients. On a bien des pistes, mais non validées, comme la protéine PD-L1, qui se lie à PD-1.

Dans un essai récent sur des patients atteints d'un cancer du poumon avancé et traités en première ligne avec du pembrolizumab, on s'est aperçu que, chez certains dont plus de 50 % des cellules tumorales exprimaient PD-L1, la réponse au traitement était très bonne. Mais regarder l'expression de cette protéine est insuffisant, car des patients dont la tumeur ne l'exprimait pas ont également bien répondu.

Un autre facteur limitant est l'hétérogénéité de la tumeur : les cellules tumorales sont loin d'être toutes identiques. La solution viendra, je pense, d'une approche combinatoire : la recherche de PD-L1, mais aussi de marqueurs d'autres points de contrôle ou de l'expression de certains gènes d'inflammation. En effet, des signatures de l'inflammation nous informent que l'hôte a déjà produit une réponse immunitaire contre le cancer, ce qui suggère qu'il répondra bien aux immunothérapies.

« L'immunothérapie est une arme à double tranchant : on déclenche une réponse de l'hôte contre la tumeur, mais la tumeur fait partie de l'hôte »

L'approche combinatoire sera aussi l'avenir de l'immunothérapie. Dans quelques cas où la tumeur est infiltrée de cellules immunitaires activables (mélanome, certains types de cancer du poumon et de la vessie…), une immunothérapie peut suffire. Mais pour une tumeur avec faible infiltrat immunitaire (cancers du sein et de l'ovaire, par exemple), il faudra lui adjoindre une chimiothérapie, radiothérapie ou autre. Nous avons lancé une étude clinique dans ce sens sur le cancer du col de l'utérus.

Et nous suivrons cette piste au sein du nouveau centre d'immunothérapie des cancers de l'institut Curie, récemment inauguré. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR MARIE-NEIGE CORDONNIER



On ne doit pas oublier
que derrière chaque cancer
se cache un être humain.



© Getty Images/Vladimir Serov

ET LE PATIENT DANS TOUT ÇA ?

Le nouveau regard porté sur le cancer et la vague de traitements révolutionnaires récemment mis au point ne doivent pas faire oublier le patient et sa prise en charge. Les progrès se font aussi sur ce front-là. Ainsi, de nouvelles méthodes de dépistage se font moins invasives, et donc moins traumatisantes. Toujours en matière de dépistage, on veille désormais à éviter surtraitement et surdiagnostic quand un cancer peu évolutif est détecté. On prend aussi en compte les aspects psychologiques liés au cancer : ceux qui peuvent favoriser la survenue de la maladie, et ceux qui peuvent améliorer l'efficacité des traitements. Ces derniers sont par ailleurs toujours plus ajustés, adaptés à chaque cas.

L'ESSENTIEL

- Aujourd'hui, les biomarqueurs des cancers sont souvent des protéines que l'on détecte par des biopsies des tumeurs.
- Une nouvelle génération de biomarqueurs émerge: les cellules tumorales circulantes et l'ADN tumoral circulant.
- Très prometteurs, ils seraient détectables par une simple prise de sang.
- Le dépistage précoce des cancers, l'affinement de leur pronostic et la prédiction de l'efficacité d'un traitement deviennent envisageables.

LES AUTEURS



FRANÇOIS-CLÉMENT BIDARD
cancérologue, professeur de médecine à l'institut Curie, à Paris, et à l'université de Versailles-Saint-Quentin.



STÉPHANIE DESCROIX
est chargée de recherche CNRS à l'institut Curie dans l'unité de physicochimie (CNRS UMR 168), à l'UPMC et à l'institut Pierre-Gilles-de-Gennes (IPGG-PSL).

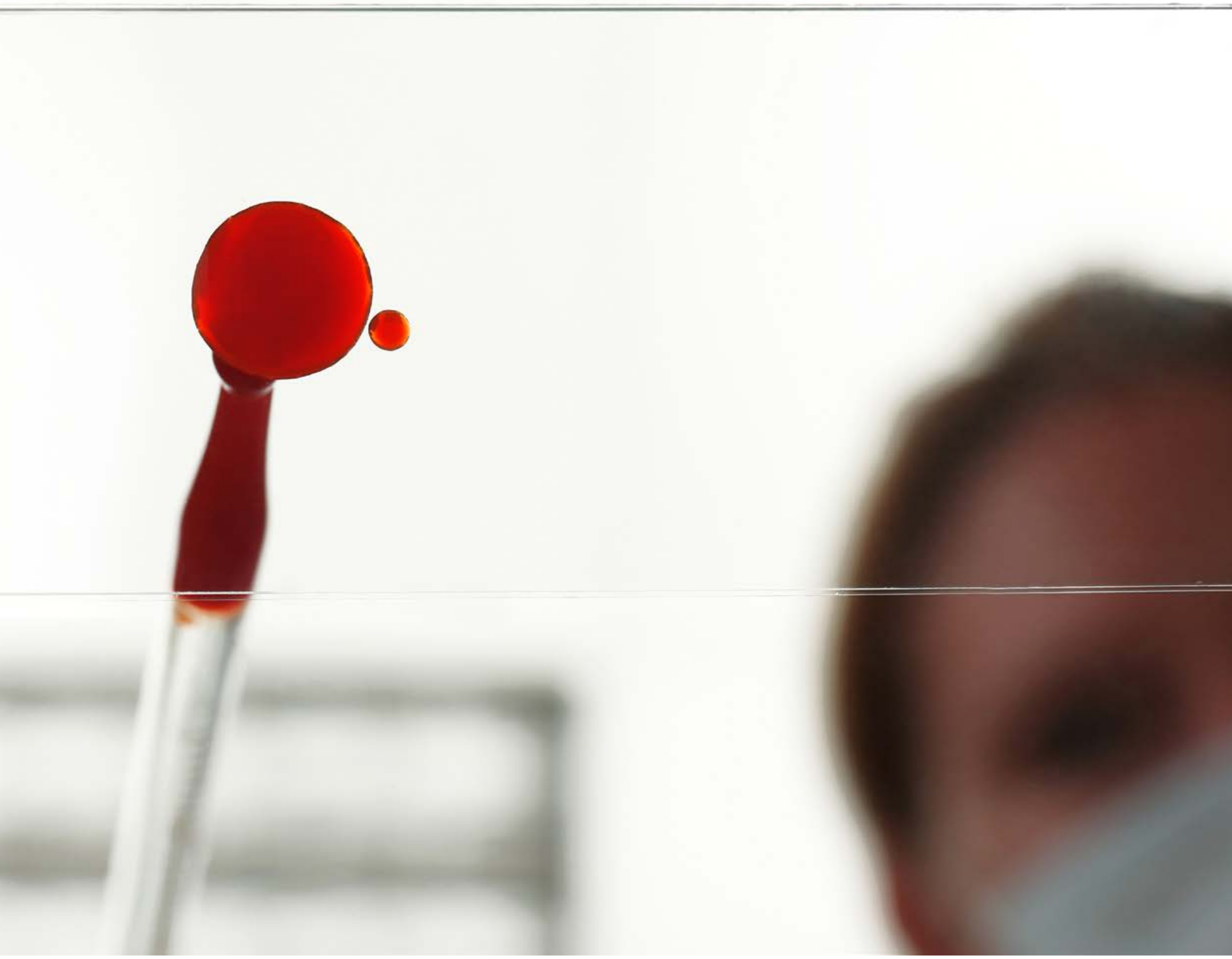


Faire parler une goutte de sang

On sait désormais détecter cellules cancéreuses et ADN tumoral lors d'une simple prise de sang. On peut alors diagnostiquer plus précocement et de façon moins invasive de nombreux cancers pour, au final, mieux les traiter.

Selon l'adage, prendre le mal à sa racine conduit à l'éradiquer plus sûrement. C'est particulièrement vrai dans le cas du cancer où détecter très tôt l'apparition de lésions cancéreuses, avant même qu'une tumeur ait commencé à se développer ou à réapparaître après un traitement, est un peu le Graal des chercheurs. Depuis les années 1950, afin de compléter, voire remplacer les biopsies pratiquées pour détecter l'éventuelle présence de cellules cancéreuses et les caractériser, on a mis au point des dizaines de tests non invasifs visant à doser dans le sang des marqueurs tumoraux, en l'occurrence certaines protéines, pour dépister et surveiller les cancers; c'est le cas par exemple des tests qui mesurent la concentration de l'antigène prostatique, le PSA, que le cancer de la prostate peut augmenter.

Ces dernières années, la médecine semble être passée à la vitesse supérieure grâce à deux méthodes plus sensibles et précises: la détection de cellules tumorales vivantes qui circulent dans le sang après s'être détachées d'une tumeur, et celle d'ADN provenant de cellules cancéreuses mortes. Jusqu'alors, cette tâche



Une goutte de sang sera bientôt suffisante pour diagnostiquer un cancer et suivre son évolution.

était impossible, car les cellules libérées d'une tumeur éventuelle sont très rares dans le sang, de l'ordre de quelques-unes parmi les environ 50 millions de cellules à noyau (les globules blancs) présentes dans 10 millilitres de sang. Et l'ADN tumoral est tout aussi rare. Toutefois, d'importants progrès techniques, notamment en microfluidique et dans le séquençage de l'ADN, rendent possibles l'utilisation médicale de ces nouveaux marqueurs tumoraux.

DIAGNOSTIC, PRONOSTIC ET PRÉDICTION

En oncologie, le terme «biomarqueur» désigne une caractéristique biologique d'une tumeur détectable dans un organe ou dans un fluide biologique, le sang en général, mais aussi la salive, les urines et le liquide céphalorachidien. Tout constituant moléculaire de cellules tumorales, voire les cellules entières, nommées en l'occurrence cellules tumorales circulantes (CTC), est donc un biomarqueur possible de cancer. L'intérêt d'un biomarqueur est lié d'une part à sa finalité potentielle, d'autre part à son «niveau de preuve», c'est-à-dire à une évaluation de la solidité des données le concernant, qui permet de distinguer celles qui sont établies, et utilisables en pratique, de celles qui demeurent douteuses. Quelle que soit la finalité d'un biomarqueur, son intérêt médical doit être évalué scientifiquement (*voir l'encadré page 85*).

Les biomarqueurs visent trois objectifs. Certains sont utilisés comme aide au >

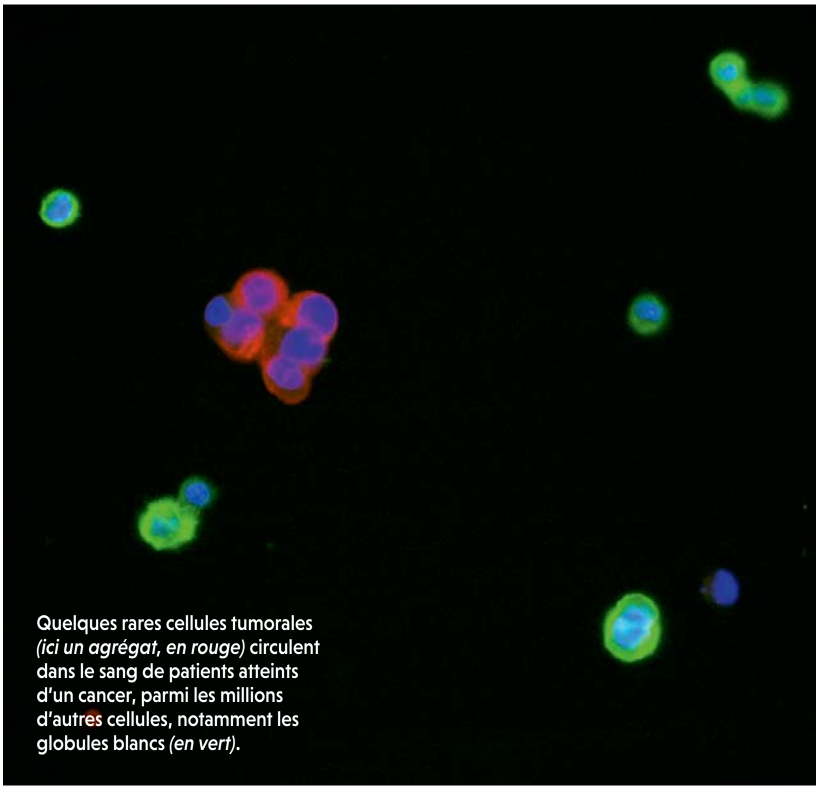
> diagnostic: il s'agit de détecter un type de cancer chez un patient ou dans une population donnée, par exemple un cancer bronchopulmonaire chez les fumeurs. D'autres aident à effectuer le pronostic de la maladie. Ils renseignent alors sur l'évolution plus ou moins agressive d'une tumeur déjà diagnostiquée: on estime par exemple, en l'absence de métastases, le risque futur de rechute ou, en présence d'un cancer incurable, sa vitesse d'évolution. De tels biomarqueurs pronostiques n'ont un intérêt que s'il existe plusieurs traitements possibles, par exemple des chimiothérapies que l'on adaptera à l'agressivité du cancer.

EN QUÊTE DES MEILLEURS BIOMARQUEURS

Enfin, les biomarqueurs les plus activement recherchés en oncologie sont ceux qui prédisent la sensibilité d'une tumeur. Ils indiquent que celle-ci a une probabilité importante d'être sensible (idéalement 100%), ou à l'inverse résistante, à un traitement donné. L'un des exemples les plus connus est l'expression de récepteurs hormonaux dans le cancer du sein: lorsque des récepteurs aux œstrogènes et des récepteurs à la progestérone sont présents à la surface des cellules tumorales, le cancer sera très vraisemblablement sensible à l'hormonothérapie, dont le tamoxifène est un médicament représentatif. En revanche, les cancers du sein dépourvus de ces récepteurs sont résistants à ce même traitement.

Des cellules tumorales échappées d'une tumeur restent parfois au repos dans un autre organe, sans proliférer

Ces dernières années, plusieurs études ont confirmé que les cellules tumorales circulantes retrouvées dans le sang et l'ADN tumoral circulant fourniraient des informations importantes pour détecter des cancers et optimiser les traitements. En d'autres termes, une simple prise de sang suffirait.



Quelques rares cellules tumorales *(ici un agrégat, en rouge)* circulent dans le sang de patients atteints d'un cancer, parmi les millions d'autres cellules, notamment les globules blancs *(en vert)*.

J. Autebert

Des cellules tumorales se détachent de cancers dits solides – cancers du sein, du poumon, de la prostate, digestifs... – par opposition aux leucémies. Une tumeur émet des cellules cancéreuses, dont certaines pénètrent dans des vaisseaux sanguins. Encore vivantes, elles sont alors entraînées dans la circulation sanguine et s'arrêtent parfois dans d'autres organes, où elles conduisent à l'apparition de métastases. On distingue ces cellules tumorales circulantes des autres cellules à noyau du sang (les globules blancs) par leur plus grande taille ou par la présence à leur surface de molécules spécifiques, des antigènes de tumeur.

Les données expérimentales obtenues chez la souris montrent que la plupart meurent en quelques heures dans la circulation sanguine. Cependant, une petite fraction peut survivre dans un organe distant et y rester au repos, sans proliférer, parfois des années. À ce stade, ces cellules tumorales sont désignées sous le terme de micrométastases. Après cette étape de dormance, dont la régulation est mal connue, elles recommencent à proliférer sous l'effet de déclencheurs de nature encore indéterminée. Ce «réveil» conduit à la formation d'une métastase. Celle-ci grandit et peut former à son tour d'autres métastases qui vont à terme compromettre la fonction des organes où elles croissent et entraîner le décès.

Et l'ADN tumoral circulant? Il provient aussi des masses tumorales solides. En revanche, il est largué dans le sang par un mécanisme biologique très différent: la mort

de cellules cancéreuses. Cette mort est spontanée, du fait par exemple de l'insuffisance d'apport en oxygène ou en nutriments, ou elle se produit sous l'action de la chimiothérapie ou de la radiothérapie. L'ADN des cellules qui meurent est très fragmenté et reste intact dans le sang une heure environ avant d'être dégradé. Les fragments sont des « déchets » et n'exercent aucun rôle biologique connu à ce jour. Cependant, ils ont un intérêt majeur : ils portent la signature génétique des cellules cancéreuses dont ils proviennent.

Compte tenu de leur faible quantité dans le sang, les cellules tumorales circulantes et l'ADN tumoral circulant ne sont devenus des biomarqueurs potentiels que depuis quelques années grâce à des progrès techniques qui ont fortement accru la sensibilité et la spécificité de leur détection dans le sang. C'est le cas notamment des techniques microfluidiques (*voir l'encadré page suivante*).

Les quantités de cellules tumorales circulantes et d'ADN tumoral circulant détectables sont toutes deux liées au volume de la tumeur. Néanmoins, elles ne reflètent pas forcément des tumeurs au même stade. La dissémination de cellules tumorales circulantes dans le sang n'intervient que si la tumeur initiale s'est suffisamment développée. Les cellules circulantes deviennent donc plus nombreuses avec le développement de la tumeur, à l'approche d'un processus métastatique. En d'autres termes, plus ces cellules sont nombreuses à être détectées, plus la présence de métastases est probable. En revanche, la quantité d'ADN tumoral circulant dérive des mécanismes de mort cellulaire dans la tumeur, qui se produisent assez vite lorsque celle-ci se développe. Elle peut donc caractériser la présence d'une tumeur primitive.

SE PASSER DES BIOPSIES ?

Dans ces conditions, comment tirer parti de ces deux biomarqueurs pour le diagnostic des cancers? Pour le comprendre, replaçons-nous dans le contexte d'une prise en charge médicale. Face à une anomalie de l'examen clinique, les médecins sollicitent un ou plusieurs examens de radiologie, par exemple un scanner. Si une anomalie radiologique est jugée évocatrice d'un cancer, une biopsie diagnostique est entreprise : on prélève un fragment de la masse suspecte à l'aide d'une aiguille spéciale, voire par opération chirurgicale.

Les biopsies sont des examens de routine, mais ont de nombreux inconvénients : coûteuses pour le système de santé, éventuellement douloureuses, elles entraînent dans de très rares cas des complications graves, par exemple des saignements liés au passage de l'aiguille de ponction. Les biopsies demandent par ailleurs du personnel médical entraîné et doivent parfois être réalisées à l'hôpital.

Dans ce contexte, on pourrait imaginer de les remplacer par la recherche de cellules tumorales circulantes ou des mutations génétiques caractéristiques d'un cancer dans l'ADN circulant, sur simple prise de sang. En cas de détection de mutations caractéristiques d'un cancer du pancréas, par exemple, il ne serait plus nécessaire de réaliser la biopsie d'une masse pancréatique suspecte pour poser le diagnostic.

Peu d'études ont été réalisées dans ce sens sur les cellules tumorales circulantes, et la plupart sont revenues négatives. Une exception, cependant, a été observée par l'équipe de Paul Hofman au CHU de Nice, en 2014. Ces chercheurs ont utilisé une technique de filtration du sang qui permet de ne retenir que les plus grosses cellules, dont font partie les cellules tumorales circulantes – une technique différente de celles précédemment utilisées, qui reposaient sur des propriétés biologiques, notamment l'exposition sur la membrane de protéines particulières. Résultat : dans le sang de cinq patients parmi 245 personnes présentant le risque de >

UN BON BIOMARQUEUR

Selon la médecine fondée sur les faits *(evidence-based medicine)*, l'intérêt médical d'un biomarqueur est évalué en analysant trois critères successifs : sa validité analytique, sa validité clinique et son utilité clinique. Le développement d'un biomarqueur jusqu'à son emploi en médecine requiert de ce fait plusieurs années.

La validité analytique correspond à la fiabilité de la mesure : la technique de détection du biomarqueur doit fournir le même résultat avec une faible marge d'erreur, si un même échantillon est analysé plusieurs fois au sein d'un même laboratoire ou dans différents laboratoires.

La validité clinique évalue la qualité de l'association entre le biomarqueur et ce qu'il est censé indiquer. On étudie par exemple sur de vastes cohortes de patients sa capacité à distinguer les patients qui resteront indemnes de toute rechute de ceux qui subiront une évolution métastatique de leur tumeur au cours des années suivant le traitement initial. Il est alors souhaitable de démontrer que l'association observée est supérieure (ou complémentaire) à celle issue des critères habituellement utilisés pour décider du traitement.

L'utilité clinique est l'intérêt médical réel du biomarqueur. Sa démonstration reste l'étape la plus difficile à franchir pour que l'on décide de s'en servir à l'hôpital. Il s'agit de montrer que, lorsque le biomarqueur est pris en compte, la prise en charge médicale est améliorée : moins de rechutes métastatiques, moins d'argent dépensé, une meilleure qualité de vie, etc. De nombreux biomarqueurs cliniquement validés n'ont pas d'utilité médicale démontrée. Les tests correspondants ne sont donc pas remboursés par les systèmes de santé.

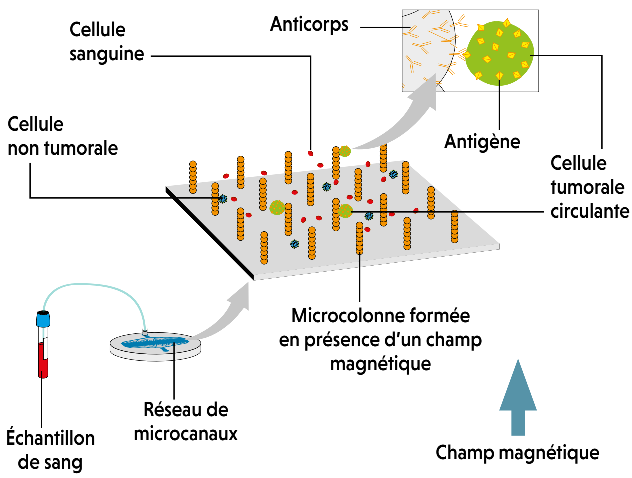
Lors des démonstrations de la validité et de l'utilité cliniques, l'objectivité et la solidité des données sont évaluées selon des échelles de niveaux de preuve. Les études rétrospectives de quelques cas sélectionnés correspondent au plus mauvais niveau de preuve (niveau 5). À l'inverse, les études prospectives internationales reposant sur des centaines de patients, et comparant les stratégies thérapeutiques avec et sans biomarqueur, constituent le meilleur niveau de preuve d'utilité clinique (niveau 1).

LABORATOIRE SUR PUCE ET CANCÉROLOGIE

Apparue il y a une vingtaine d'années, la microfluidique était initialement définie comme l'étude et la manipulation de fluides dans des canaux de dimensions micrométriques. Ce champ interdisciplinaire allie les micro et nanotechnologies à la physique, la chimie et la biologie. L'un de ses objectifs est de développer des «laboratoires sur puce»: des systèmes de la taille d'une carte de crédit intégrant l'ensemble des opérations d'analyse habituellement réalisées en laboratoire (séparation, identification, quantification...).
La microfluidique a d'ores et déjà montré tout son potentiel dans la détection des cellules tumorales circulantes, en particulier grâce à des puces capables de trier les événements rares que représentent de telles cellules au sein de la multitude d'éléments non spécifiques que sont les cellules du sang. Il est possible à la fois de structurer les systèmes microfluidiques jusqu'à des dimensions nanométriques et de tirer parti des écoulements particuliers à l'échelle micrométrique pour trier les cellules en fonction de leur taille ou grâce à des antigènes présents à leur surface.
Ainsi, grâce au dispositif microfluidique Ephesia *(ci-dessous)*, développé dans les années 2000 et validé cliniquement par l'équipe de Jean-Louis Viovy à l'institut Curie et à l'IPGG, il est possible de capturer très efficacement les cellules tumorales contenues dans le sang de patients atteints de cancers métastatiques. On recherche ensuite sur ces cellules des anomalies génétiques prédictives de l'efficacité des traitements. L'ensemble de ces étapes est réalisé dans une puce microfluidique grande comme une carte de crédit.
La microfluidique s'est aussi imposée pour l'analyse de l'ADN tumoral circulant. Il s'agit, comme avec les cellules, d'analyser quelques rares fragments d'ADN tumoral dans un océan d'ADN normal. Pour cela, des millions de gouttelettes d'eau de quelques picolitres (10^{-12} litre) sont créées dans de l'huile, de façon à ce que chacune d'elles ne contienne qu'une seule molécule d'ADN. L'ADN de chaque gouttelette est alors amplifié par PCR, une technique de biologie moléculaire qui duplique en grand nombre une séquence d'ADN. Ainsi amplifié, l'ADN devient détectable. Cet ADN est soit normal soit muté, résultat que l'on peut «coder» en 0 ou 1, d'où le nom de microfluidique «digitale» (à deux solutions).
Avec cette approche, des événements rares tels que la présence d'ADN tumoral circulant ne sont plus dilués dans le bruit de fond de l'ADN normal : ils deviennent détectables. On peut alors réaliser dans ces gouttelettes toutes les étapes classiques de l'analyse de mutations.
Par ce processus de digitalisation, l'équipe de Pierre Laurent-Puig, de l'unité Inserm UMR-S775 et de l'hôpital européen Georges-Pompidou, a démontré en 2013 qu'une seule copie mutée du gène *KRAS* (impliqué dans le cancer du côlon) était détectable parmi 200 000 copies non mutées du même gène. Ainsi, la microfluidique de gouttes combine les avantages de la digitalisation, de la miniaturisation et du haut débit pour l'analyse de l'ADN tumoral circulant.

LE SYSTÈME MICROFLUIDIQUE EPHESIA

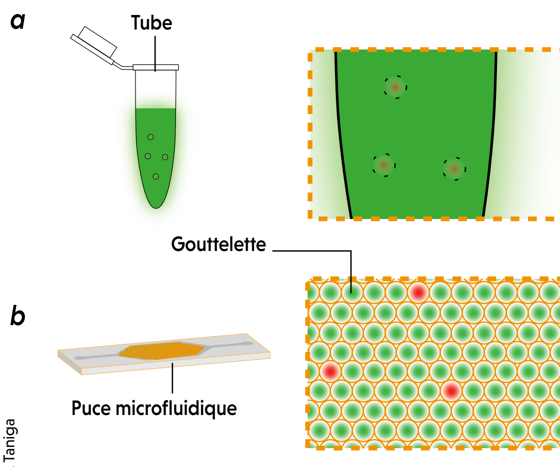
Le nom donné à cette technologie vient du temple d'Artémis à Éphèse, dont les colonnes ont été la proie de nombreuses destructions suivies de reconstructions. Dans ce dispositif, des microbilles magnétiques *(en orange)* portent un anticorps spécifique dirigé contre une protéine de surface propre aux cellules tumorales circulantes (antigène). Elles sont injectées dans des microcanaux dont le fond est tapissé de points d'encre magnétique. Soumises à un champ magnétique, elles forment spontanément des microcolonnes à partir de ces points d'encre magnétique (destructibles et reconstructibles à l'envi sous l'action de ce champ magnétique, comme celles du temple d'Artémis). Les différentes cellules injectées dans la puce microfluidique se «cognent» aux colonnes. Les cellules tumorales circulantes *(en vert)* sont capturées grâce à l'interaction des anticorps et de l'antigène tumoral, alors que les autres cellules sanguines *(en rouge et en bleu)* sont évacuées de la puce.



V. Taniga

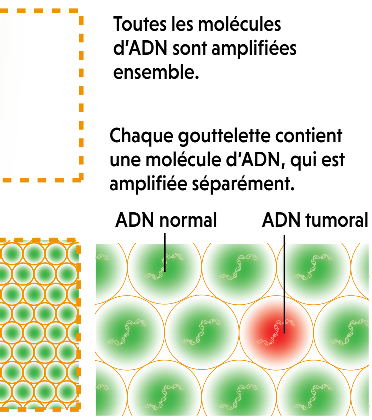
LA PCR DIGITALE EN GOUTTELETTES

Jusqu'à présent, pour analyser les mutations de molécules d'ADN d'un échantillon, celles-ci sont mélangées dans un même tube, qu'elles soient mutées ou normales *(a)*. L'amplification par PCR (réaction en chaîne par polymérase) préalable à la détection garde les mêmes proportions entre ADN muté et ADN normal. Le signal de l'ADN muté est alors noyé dans celui des ADN sains. Dans l'approche microfluidique *(b)*, chaque molécule d'ADN est encapsulée dans une gouttelette. Pour ce faire, après avoir extrait et quantifié l'ADN présent dans le sang du patient, on le dilue de telle façon qu'on encapsule 0 ou 1 molécule par gouttelette selon la distribution statistique de Poisson. Cette



V. Taniga

encapsulation se fait grâce à une puce microfluidique dédiée qui permet de former des gouttelettes d'eau dans l'huile. Après amplification par PCR, chaque gouttelette contient donc un grand nombre de copies soit d'ADN normal, soit d'ADN muté. Cette technique est dite digitale, car les gouttelettes n'ont finalement que deux types de fluorescence possible, correspondant au statut muté ou non de la molécule d'ADN initialement introduite dans la gouttelette.



développer un cancer du poumon, des cellules tumorales circulantes ont été détectées avant l'apparition d'une masse tumorale visible au scanner. Les patients ont été opérés et n'ont pas récidivé dans l'année suivant l'opération. Ce résultat demandant à être confirmé, la même équipe a lancé une nouvelle étude, le projet *Air*, cette fois-ci sur 600 personnes à risque. Les résultats sont attendus pour 2019.

L'utilisation diagnostique de l'ADN tumoral circulant semble encore plus prometteuse. Un cas anecdotique, mais illustratif a été rapporté en 2013 par une équipe du Cancer Research UK Cambridge Institute : une patiente traitée successivement pour un cancer de l'ovaire, puis du côlon, avait, des années après, plusieurs métastases. L'analyse de l'ADN tumoral circulant a permis de retrouver des mutations génétiques similaires à celles du cancer de l'ovaire, alors que les mutations du cancer du côlon, différentes, étaient absentes. Cette signature a guidé le choix thérapeutique vers les chimiothérapies les plus actives sur les métastases d'origine ovarienne. On voit ici que cette approche dite de biopsie liquide, où la prise de sang remplace la biopsie classique des masses tumorales, serait utile chez les patients ayant un antécédent de cancer susceptible de récidiver.

Pour une utilisation dans la population générale, sans antécédent de cancer, ce type d'application diagnostique nécessite des techniques de détection extrêmement sensibles, pour éviter les faux négatifs, et spécifiques, pour empêcher les faux positifs. De telles sensibilités et spécificités ne sont pas encore atteintes, mais pourraient l'être dans les années à venir avec les améliorations continues des techniques de séquençage.

La donne est assez différente s'agissant du pronostic. Plus il y a de cellules tumorales circulantes, plus un cancer semble devoir évoluer rapidement et être à l'origine de rechutes et de nouvelles métastases. Les cellules tumorales circulantes constituent de ce fait un biomarqueur pronostique majeur en cancérologie. Toutefois, le niveau de preuve soutenant cette validité pronostique varie selon le nombre d'études réalisées et donc selon le type de cancer : actuellement, la certitude est indiscutable dans les cancers métastatiques du sein et de la prostate, intermédiaire dans les cancers métastatiques du côlon et pulmonaires, et faible dans les cancers plus rares.

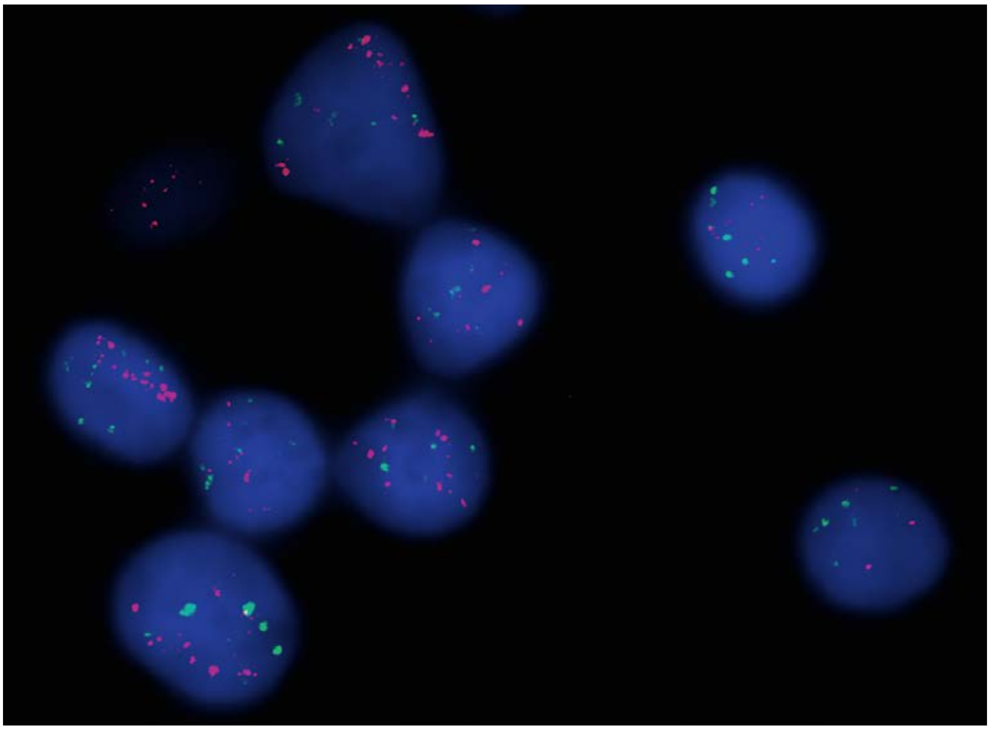
Plus intéressant encore, les variations précoces du nombre de cellules tumorales circulantes au cours d'une chimiothérapie renseignent sur l'évolution des patients atteints de cancers du sein, de la prostate ou du côlon, au stade métastatique. Pour ces cancers, moins il y a de cellules tumorales circulantes avant le début d'un traitement, plus l'évolution spontanée du cancer est lente ; en outre, plus le niveau de cellules tumorales circulantes baisse en cours de traitement, plus celui-ci est efficace.

On distingue ainsi quatre types de patients, par ordre de gravité croissant : ceux dont le niveau de cellules tumorales est bas (indétectable) et le demeure durant la chimiothérapie, ce qui correspond à la meilleure situation ; les patients dont le niveau de cellules tumorales circulantes est haut initialement, mais diminue en cours de chimiothérapie, indice que celle-ci est efficace ; les patients dont le niveau de cellules tumorales circulantes est bas initialement, mais augmente pendant le traitement, situation peu favorable ; et enfin, les patients dont le niveau de cellules tumorales circulantes est haut avant traitement et le reste malgré la chimiothérapie. Dans ces deux derniers groupes, la chimiothérapie entreprise se révèle souvent un échec, le cancer augmentant de volume statistiquement plus vite que dans les deux premiers groupes de patients.

DANS L'ATTENTE DES RÉSULTATS

Ces observations faites et reproduites, il reste à en démontrer l'utilité clinique : l'adaptation du type de traitement à la quantité de cellules tumorales circulantes permet-elle d'améliorer la prise en charge et le devenir des patients ? C'est l'enjeu de plusieurs essais cliniques. Le premier, SWOG 0500, mené par le South-West Oncology Group américain, a été un échec retentissant : la prise en compte des variations en cours de traitement du nombre de cellules tumorales circulantes n'a pas permis d'améliorer le devenir des patientes traitées pour un cancer du sein métastatique. Les résultats d'autres essais sont donc vivement attendus : il s'agit de CirCe01 et STIC CTC, conduits en France par notre équipe à l'institut Curie, et de DETECT III, mené dans plusieurs villes d'Allemagne. Les résultats de ces trois essais seront rapportés dans les deux ans qui viennent.

L'impact pronostique de l'ADN tumoral circulant est un peu plus complexe à appréhender. En l'absence de masse tumorale visible, par exemple après qu'un cancer du sein a été opéré, sa détection signalerait la persistance de cellules cancéreuses résiduelles dans l'organisme, dont certaines meurent et libèrent de l'ADN. Cette « maladie résiduelle » serait alors susceptible de mener à une rechute ultérieure sous forme de métastases. Dans ce contexte, l'ADN tumoral circulant serait un facteur pronostique très fort. Malheureusement, les techniques actuelles ne sont pas encore assez sensibles pour être appliquées en routine ; il faut en effet détecter les débris d'ADN largués par quelques >



L'analyse des anomalies génétiques des cellules tumorales circulantes renseigne sur les thérapies à privilégier. Ici, chaque gène d'intérêt marqué se traduit par un point coloré au sein du noyau *(en bleu)*. Dans une cellule non tumorale, le nombre de copies du gène est normal (deux copies par cellules, soit deux points de la même couleur). En revanche, dans une cellule tumorale circulante, le nombre de copies d'un gène *(ici HER2, points rouges)* peut considérablement augmenter, signe qu'une thérapie ciblée (en l'occurrence le trastuzumab) contre le gène perturbé pourrait être efficace.

K. Perez-Toralla

> cellules tumorales disséminées parmi les innombrables cellules saines du corps. Néanmoins, cette piste reste prometteuse.

À l'inverse, en présence de métastases, la détection d'ADN tumoral circulant n'est pas forcément associée à une évolution défavorable : en effet, la quantité d'ADN tumoral circulant est en grande partie liée à la mort des cellules tumorales, qui influe peu sur le devenir des patients (elle peut même être le signe d'une diminution de la masse tumorale).

La dernière piste d'utilisation des cellules tumorales circulantes et de l'ADN tumoral circulant est la prédiction de l'efficacité d'une thérapie. Il s'agit de faire coïncider celle-ci avec un biomarqueur qui indique une sensibilité particulière à un traitement donné. Certains médicaments ne sont en effet efficaces qu'en présence de mutations génétiques spécifiques : par exemple, le trastuzumab (Herceptin), un anticorps monoclonal, stoppe la prolifération des cellules cancéreuses du sein seulement si elles sont porteuses d'anomalies dans le gène *HER2*, qui code un facteur de croissance.

L'ATTAQUE DES CLONES

Actuellement, on détermine la présence de mutations dans les cellules tumorales en effectuant une analyse génétique des cellules prélevées par biopsie. Mais l'ADN tumoral circulant, qui correspond à des fragments d'ADN de cellules tumorales, reflète très bien les anomalies génétiques d'un cancer donné. L'utilisation de l'ADN tumoral circulant pour la recherche de mutations ayant un intérêt thérapeutique est d'ores et déjà autorisée depuis quelques années par les autorités de santé européennes, mais uniquement chez les patients ayant un cancer du poumon métastatique ; cette autorisation devrait progressivement s'étendre à d'autres types de cancers à mesure que les résultats d'études seront connus.

La facilité de réalisation d'une prise de sang (par rapport à une biopsie profonde à l'aiguille) permet enfin d'ouvrir une toute nouvelle dimension dans la prise en charge des cancers, à savoir la détection – par des prises de sang répétées régulièrement – de l'apparition progressive de cellules résistantes au traitement entrepris. On peut par exemple détecter par prise de sang qu'un sous-groupe de cellules tumorales (on parle de sous-clone) résistant au traitement est en croissance, et ce des mois avant que des métastases ne se mettent à augmenter de taille. Une question se pose donc : modifier le traitement dès la détection dans le sang d'une résistance sera-t-il plus efficace que d'attendre, pour modifier le traitement, que les métastases aient effectivement grossi ? Deux grands essais cliniques, l'un européen (l'essai APPLE, dans le cancer du poumon métastatique), l'autre français (essai PADA-1, dans le cancer du sein métastatique) tentent actuellement de répondre à cette question. Les résultats de ces essais, qui sont les deux premières tentatives de gagner « la guerre des clones » contre le cancer, seront connus en 2020. ■

BIBLIOGRAPHIE

F. C. BIDARD *ET AL.*, Circulating tumor cells in breast cancer, *Molecular Oncology*, vol. 10, pp. 418-430, 2016

J. AUTEBERT *ET AL.*, High purity microfluidic sorting and analysis of circulating tumor cells: towards routine mutation detection, *Lab Chip*, vol. 15, pp. 2090-2101, 2015

M. ILIE *ET AL.*, «Sentinel» circulating tumor cells allow early diagnosis of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *PLoS One*, vol. 9, e111597, 2014

C. ALIX-PANABIÈRES ET K. PANTEL, Circulating tumor cells: liquid biopsy of cancer, *Clin. Chem.*, vol. 59, n°1, pp. 110-118, 2013

F. C. BIDARD *ET AL.*, Going with the flow: from circulating tumor cells to DNA, *Sci. Transl. Med.*, vol. 5, n°207, pp. 207ps14, 2013.

L'ESSENTIEL

- L'apparition et l'évolution d'un cancer dépendraient des gènes ou de facteurs environnementaux, mais aussi de facteurs psychologiques.
- Des études montrent que les personnes n'exprimant pas leurs émotions présenteraient un risque accru.
- La détermination à poursuivre sa vie, la capacité à ne pas se focaliser sur la maladie et la présence de soutien social seraient protecteurs.
- Se prendre en main, par exemple en pratiquant la relaxation, aiderait à mieux supporter les traitements.

L'AUTEUR



VOLKER TSCHUSCHKE
directeur du département de psychologie médicale de la clinique universitaire de Cologne, en Allemagne.

Le cancer se joue aussi dans la tête

Les liens entre psychologie, immunité et oncologie sont de plus en plus solidement établis, mais ils restent difficiles à démêler. Une seule chose est sûre: la combativité face à la maladie est un atout.

Leipzig, Allemagne de l'Est, 1990. Il y a presque sept ans que Rolf est atteint d'une leucémie. Mais sa chance semble enfin venue. La chute du mur de Berlin l'année précédente lui ouvre l'espoir d'une greffe de moelle osseuse, car il peut désormais rejoindre son frère, vivant en Allemagne de l'Ouest, qui sera le donneur. Hélas, la compatibilité biologique des deux frères est insuffisante. Après l'opération, le système immunitaire de Rolf attaque violemment la moelle greffée, et les traitements immunosuppresseurs parviennent à peine à endiguer le phénomène. Un an après l'intervention, le cancer repart de plus belle. Mais Rolf ne baisse pas les bras. Il cherche un nouvel emploi et construit une maison avec sa famille. Pour lui, c'est comme si la maladie n'existait pas. Tout en se sachant condamné à brève échéance, il n'a qu'un seul objectif: mettre les siens à l'abri financièrement. Jour après jour, il combattra avec force sa maladie pendant… plus de dix-sept ans!

S'ACCROCHER À LA VIE

Rolf serait-il mort plus rapidement s'il ne s'était pas cramponné à sa façon de vivre et à ses objectifs comme il l'a fait? On l'ignore, mais son exemple donne chair à une idée répandue chez bien des gens, y compris des médecins: les ressources mentales et psychiques d'un patient peuvent retarder le cours d'une maladie mortelle comme le cancer, voire l'arrêter. Est-ce vrai? Et qu'en est-il du chemin inverse: des facteurs psychologiques peuvent-ils favoriser l'apparition d'une maladie?

Dès 1991, l'oncologue Anders Bonde Jensen, alors au centre hospitalo-universitaire d'Odense, au Danemark, a passé au crible les études alors disponibles sur les facteurs déclenchants du cancer du sein. Un certain >



> type de personnalité était-il associé à de plus fortes probabilités de développer cette maladie, comme certains médecins en émettaient l'hypothèse? Le médecin aborda la question sans complaisance: la plupart des études reposaient sur de trop faibles échantillons ou bien présentaient des failles statistiques ou méthodologiques. Toutefois, une modeste relation émergeait: les femmes qui avaient des difficultés à exprimer certaines émotions comme la colère ou le ressentiment étaient plus fréquemment atteintes par un cancer du sein.

Même conclusion à cette époque pour Jürg Bernhard, de la Communauté suisse de recherche clinique sur le cancer et Patricia Ganz, de l'université de Californie à Los Angeles, aux États-Unis. Les recherches bibliographiques de cette dernière suggèrent aussi que la suppression émotionnelle (ne rien dire de ce que l'on ressent, chercher à faire taire ses propres affects et en quelque sorte à les enfouir) serait associée à un risque plus élevé de maladies tumorales – dans ce cas, de cancer du poumon. Avec cette réserve importante: étant donné le lien très élevé avec le tabagisme, difficile de démêler le vécu émotionnel, la maladie et les habitudes liées au tabac.

DES PERSONNALITÉS À CANCER?

Toujours en 1991 paraît une étude de premier plan menée par l'équipe de Gabriel Kune, de l'université de Melbourne, en Australie. Les chercheurs ont cette fois enquêté sur les habitudes de vie et l'arrière-plan familial de 637 patients atteints du cancer du côlon, en comparant les données obtenues avec celles recueillies auprès de 714 sujets sains. Parmi les malades, un nombre nettement plus élevé de personnes ont confié avoir eu une enfance difficile. En outre, les malades déclarent vivre très mal les situations qui les mettent en colère.

Le problème de ces études est leur caractère rétrospectif. L'avis des patients est recueilli après l'annonce de leur diagnostic. Difficile d'imaginer que cela ne modifie en rien leur état psychologique, voire le regard qu'ils portent sur leur vie passée. Pour des résultats plus fiables, il faudrait des études prospectives de grande envergure où les caractéristiques quant à la personnalité des sujets seraient établies préalablement à un suivi de plusieurs années.

Néanmoins, ces tendances vont dans le sens de la théorie de Tina Morris, oncologue britannique, de l'hôpital du King's College de Londres. Elle émit, dès les années 1980, l'hypothèse que les personnalités dites «de type C» seraient particulièrement vulnérables aux cancers. Il s'agit de personnes à la fois bienveillantes, patientes, soumises et prêtes à se sacrifier pour les autres. On les oppose aux personnalités de type A, orgueilleuses, impatientes et amatrices de risque – et plus exposées aux attaques cardiaques. Une telle typologie se révèle néanmoins problématique en pratique clinique, seule une fraction des patients pouvant être rangée clairement dans une de ces catégories.

Il n'est guère surprenant, dès lors, que les études prospectives sérieuses sur le thème de la personnalité et du cancer se comptent sur les doigts de la main. Elles pointent toutefois dans la même direction: les personnes enclines à la répression des émotions, et tout particulièrement celles qui ravalent leur colère et surveillent leurs moindres faits et gestes, semblent développer statistiquement plus de tumeurs que la moyenne de la population. Mais une relation entre style de personnalité et cancer n'est pas une explication causale. Il reste la question: pourquoi est-ce ainsi?

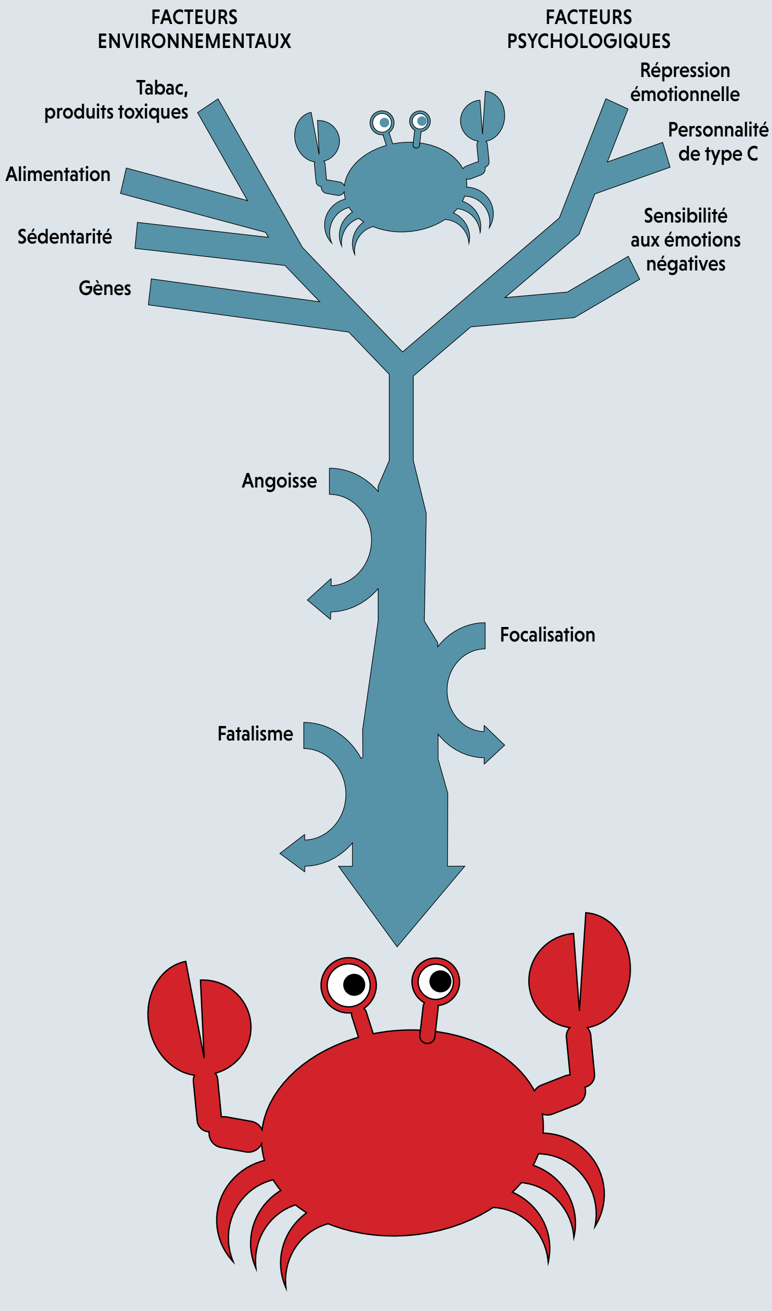
Ravaler sa colère et se «surveiller» en permanence exposerait à un risque accru de tumeur

S'il est une fonction du corps qu'influencent la psyché et le système nerveux, c'est bien le système immunitaire. Les interactions entre cerveau et système immunitaire ont fait l'objet de multiples publications, recensées et passées au crible en 2001 par l'équipe d'Eric Zorilla, de l'université de Pennsylvanie, à Philadelphie, aux États-Unis. Globalement, cette analyse révèle que les patients atteints de dépression ont un système immunitaire affaibli. La concentration en globules blancs, éléments essentiels de la lutte contre les infections, est particulièrement basse.

Janice Kiecolt-Glaser et Ronald Glaser de l'université d'État de l'Ohio, à Columbus, aux États-Unis, sont arrivés en 2002 à un résultat semblable. Leur métaanalyse met au jour une augmentation de molécules inflammatoires, les cytokines, dans le sang des patients déprimés. Or les inflammations accélèrent les processus de vieillissement, affaiblissent le système cardiovasculaire et sont considérées comme cancérigènes.

DES PENSÉES QUI RONGENT

Le développement d'un cancer dépend de nombreux facteurs : mauvaise alimentation, tabagisme, facteurs génétiques, etc. Des éléments psychologiques pourraient aussi intervenir, notamment la tendance à ne jamais exprimer ses émotions, un certain type de personnalité dite de type C (toujours d'accord, docile, se sacrifiant pour les autres) et une forte susceptibilité aux émotions négatives. L'évolution de la maladie serait aggravée par l'anxiété, un esprit fataliste ou la focalisation de l'attention sur les symptômes.



Cela ne suffit pas, et de loin, à prouver que les tumeurs sont causées par des facteurs psychosociaux. Il ne faut pas oublier une chose: les interactions entre psyché, système immunitaire et cancer ne se décrivent pas par des liens de cause à effet. Le cancer est une maladie extrêmement complexe qui dépend de nombreux facteurs. Une prédisposition génétique, des intoxications par le tabac ou l'alcool, des infections virales sont autant de déclencheurs potentiels de la maladie. Le risque est aussi augmenté par une mauvaise alimentation, une trop forte sédentarité, un excès de stress ou un manque de sommeil. Et de tels comportements sont aussi déterminés en grande partie par notre personnalité, nos émotions ou nos cognitions, lesquelles ont une influence sur notre système immunitaire, lequel subit aussi l'influence de facteurs environnementaux, de particularités génétiques ou d'agents pathogènes. C'est dans ce billard à trois bandes que la psyché peut intervenir pour moduler de diverses façons la probabilité de développer une maladie.

À cela s'ajoute le fait qu'une tumeur maligne a évidemment des répercussions sur notre état psychologique. Les patients ont la tâche difficile de redéfinir leur existence et leurs perspectives, et y parviennent plus ou moins bien. Une capacité qui dépendrait de certains traits de caractère. En 1998, une étude de Robert Schnoll et ses collègues de l'université de Rhode Island, à Kingston, aux États-Unis, concluait ainsi que les femmes de tempérament combatif surmontaient mieux un diagnostic de cancer du sein que des femmes plutôt angoissées, résignées ou fatalistes.

PRENDRE LA MALADIE À BRAS-LE-CORPS

En 2003, une équipe de médecins menée par Susanne Sehlen, de l'université Ludwig-Maximilian, à Münich, en Allemagne, a interrogé 2169 patients atteints de cancer ayant subi des séances de radiothérapie. Ces entretiens ont révélé que le sentiment de détresse des patients aussi bien que leur préoccupation obsessionnelle pour leur maladie étaient de très lourds facteurs d'aggravation de leur état psychique.

Une conclusion renforcée par les travaux de Thomas Hack et Lesley Degner, de l'université canadienne du Manitoba, en 2004: après avoir suivi pendant 3 ans 55 patientes atteintes d'un cancer du sein, ils ont constaté que les femmes qui avaient fait face de manière offensive à leur maladie se portaient bien mieux que celles qui avaient développé une posture de déni, cherchant à la minimiser ou à l'occulter. Une observation réitérée par l'équipe d'Annette Stanton, alors à l'université du Kansas à Lawrence, aux États-Unis, auprès de 70 patientes.

En 2005, nous avons nous-mêmes recueilli des observations similaires dans notre groupe de recherche à Cologne, en collaboration avec >

des collègues d'Ulm, de Hanovre et de Berlin, au terme d'une étude au long cours sur des patients atteints de leucémie ayant subi avec succès une transplantation de moelle osseuse.

Une attitude mentale combative vis-à-vis de la maladie (s'investir dans ses traitements, former des projets, prendre plaisir au quotidien, réorganiser sa vie s'il le faut, etc.) est profitable sur un plan psychologique. Mais certaines caractéristiques psychologiques peuvent-elles avoir un impact sur l'évolution de la maladie elle-même?

Le stress de l'environnement social et familial des patients augmente le risque de rechute

Sur ce point les opinions des scientifiques divergent. Jusqu'au début des années 1990, la conclusion de James Levenson et ses collègues du collège médical de Virginie, à Richmond, aux États-Unis, fut négative: les articles alors publiés dans les revues médicales ne révélaient aucune influence positive de la psychologie sur l'évolution des cancers. Mais à partir de 1999, Bert De Brabander et ses collègues de l'université d'Anvers, en Belgique, intégrèrent de nouvelles études pour conclure que le stress augmentait le risque de rechute. Avec un poids tout particulier de l'environnement social et familial des patients.

Pour les patients, la question critique est de savoir comment améliorer son sort concrètement. Vingt années de recherche en psycho-oncologie ont montré que l'aide de professionnels est particulièrement utile pour atténuer les états de peur, de stress et de dépression, améliorant clairement la qualité de vie des patients.

Des méthodes de relaxation comme le training autogène (une sorte d'autohypnose qui réduit les tensions et le stress), si elles ne semblent pas apporter de bénéfice immédiat, ont un impact positif à long terme sur les effets secondaires des séances de radiothérapie ou de chimiothérapie. Le principe est une induction au calme, par des protocoles rigoureux consistant à s'allonger dans un endroit tranquille et à se placer dans un état d'apaisement à l'aide de phrases comme: «Je suis relâché, mon cœur bat lentement, mon corps est chaud.»

Les effets de la musique, avérés chez les enfants migraineux, sont pour l'instant peu explorés en oncologie, mais il semblerait que cette approche réduise la douleur et l'anxiété chez les patients, tout particulièrement pendant les phases aiguës de traitement, ou en soins palliatifs pour les patients en stade terminal.

EN MUSIQUE ET EN GROUPE

La thérapie de groupe semble particulièrement recommandée. Mis en confiance au sein d'un cercle de patients unis par une communauté de destins, le sujet apprend qu'il n'est pas seul face à sa maladie et reçoit un soutien moral de la part de ces compagnons d'infortune. Certes, il est parfois réticent à rejoindre de tels groupes de parole, craignant d'être confronté de plein fouet aux thèmes de la douleur et de la mort, ou de devoir s'ouvrir aux autres sur son propre parcours de souffrance. Mais c'est finalement cette ressource qu'il s'agit de saisir: faire face à l'inévitable et aborder les tabous de front. Cet affrontement direct avec les angoisses de mort aide de nombreux patients à voir la réalité de leur existence en face et à désamorcer quelque peu la peur qu'elle leur inspire.

Le manque de soutien psychologique, aussi bien de la part de la famille que des amis, est systématiquement associé à une évolution plus défavorable de la maladie. À l'inverse, de nombreux médecins se demandent si une attitude positive est à même de ralentir sa progression. Des patients dans ces conditions vivent-ils plus longtemps? Les études épidémiologiques sont là encore partagées: elles sont aussi nombreuses à ne trouver aucun lien statistique entre soutien psychooncologique et temps de survie, qu'à révéler un effet entre ces deux variables. Mais la plupart des chercheurs pensent que si ce lien existe, il passe par le système immunitaire.

Aujourd'hui, nous ignorons si l'aide psychologique augmente ou non les chances de survie des patients. Cette ignorance résulte peut-être de défauts méthodologiques dans les études conduites à ce jour. Ainsi, les études ne révélant aucun lien ont le plus souvent comparé différents types de cancer d'un côté, et une variété hétéroclite de thérapies de l'autre.

En fin de compte, médecins, patients et proches devraient examiner d'un œil critique mais constructif les avis sur cette question. Il s'agit souvent d'opinions teintées d'idéologie qui ne reposent pas sur des faits clairement observés et mesurés. Une chose semble toutefois plus que probable: une volonté farouche de vivre, comme celle de Rolf, ne peut qu'aider à traverser les épreuves de la maladie. ■

BIBLIOGRAPHIE

J. SHAW *ET AL.*, Being mindful of mindfulness interventions in cancer: a systematic review of intervention reporting and study methodology, *Psycho-Oncology*, prépublication en ligne, 2018.

N. GRULKE *ET AL.*, Coping and survival in patients with leukemia undergoing allogeneic bone marrow transplantation--long-term follow-up of a prospective study, *J. Psychosom. Res.*, vol. 59, pp. 337-346, 2005.

A. JENSEN, Psychosocial factors in breast cancer and their possible impact upon prognosis, *Cancer Treat. Rev.*, vol. 18, pp. 191-210, 1991.



FABRICE ANDRÉ



« Contre le cancer, la médecine personnalisée est déjà une réalité »

BIO EXPRESS

10 MAI 1972
Naissance à Nice.

2002
Thèse de médecine.

2010
Directeur de l'unité Inserm U981.

2012
Professeur de médecine à l'université Paris-Sud.

AUJOURD'HUI
Responsable des groupes Médecine de précision, à Unicancer, à Paris, et à l'European Society of Medical Oncology.

Qu'entend-on exactement par médecine personnalisée en cancérologie ?

Fabrice André : La médecine personnalisée est la recherche de la solution thérapeutique la mieux adaptée à chaque patient en fonction des spécificités génétiques et biologiques de sa tumeur, de l'environnement du patient et de son mode de vie.

Avec ce profil génétique, biologique et environnemental, on cherche essentiellement à déterminer quels mécanismes moléculaires contribuent à la progression du cancer chez le patient, afin de les cibler le mieux possible lors du traitement. Ces mécanismes concernent potentiellement toutes les voies : la signalisation intracellulaire, le métabolisme, le système immunitaire, la réparation de l'ADN…

Comment concrètement met-on en évidence les mécanismes impliqués dans la progression d'un cancer donné ?

Fabrice André : On effectue une biopsie de la tumeur, de préférence dans une région produisant des métastases, car ce sont les cellules de ces régions qui évoluent le plus vite. Précisons que la médecine personnalisée est avant tout destinée aux personnes présentant un cancer qui s'étend. On séquence le génome de cet échantillon et l'on y recherche des anomalies.

Puis on compare les altérations génomiques repérées avec celles déjà répertoriées par ailleurs chez d'autres patients, ce qui permet d'identifier les mutations susceptibles de jouer un rôle dans la progression tumorale. Ces mutations touchent des gènes, dont on recherche ensuite la fonction soit dans les travaux déjà publiés, soit en réalisant d'autres études.

Une fois la tumeur caractérisée, comment « personnalise-t-on » le traitement ?

Fabrice André : Plusieurs approches sont possibles. La thérapie ciblée consiste à viser des molécules spécifiques des cellules cancéreuses, choisies en fonction des caractéristiques de la tumeur, afin de bloquer leur croissance tout en limitant les dommages sur les cellules normales. Les médicaments aujourd'hui utilisés sont par exemple des petites molécules bloquant des réactions enzymatiques, ou bien des anticorps dits monoclonaux, qui se lient de façon spécifique à une protéine de la surface des cellules tumorales impliquée dans leur croissance.

Ainsi, l'anticorps trastuzumab (commercialisé sous le nom Herceptin) a été conçu pour se lier à HER-2, une protéine de la membrane cellulaire surproduite dans certains cancers du sein. Cette protéine est le récepteur d'un facteur de croissance cellulaire. Sa surproduction à la surface des cellules cancéreuses augmente le recrutement du facteur de croissance, et donc la croissance de la tumeur. L'anticorps limite ce recrutement, ce qui ralentit la croissance tumorale.

Quels sont les autres types de traitements utilisés en médecine personnalisée ?

Fabrice André : La thérapie ciblée n'est qu'une des modalités possibles de la médecine personnalisée. D'autres approches visent à pallier des déficits de réparation de l'ADN observés dans certains cancers, à rétablir le processus par lequel une cellule programme sa mort lorsqu'elle détecte une anomalie, à bloquer le métabolisme ou encore à stimuler le système immunitaire à l'aide d'anticorps ciblant des mécanismes d'immunosuppression, ou de vaccins faits sur mesure.

Quels sont les obstacles rencontrés dans ces différentes stratégies de médecine personnalisée ?

Fabrice André : La principale limite est liée à l'analyse des gènes mutés : d'un point de vue bio-informatique, on ne sait pas aujourd'hui faire la différence entre un gène dont la mutation est responsable de la genèse d'un cancer ou de sa progression, et un gène dont la mutation n'est que passagère, sans lien avec l'évolution du cancer. Les outils actuels de bio-informatique permettent de repérer une mutation, mais pas de savoir si le gène touché est celui qui a causé la progression tumorale. Or ce sont justement les gènes mutés impliqués dans cette progression que l'on veut identifier et bloquer. Les données sont là, il s'agit de les rendre intelligibles.

Mais comment ?

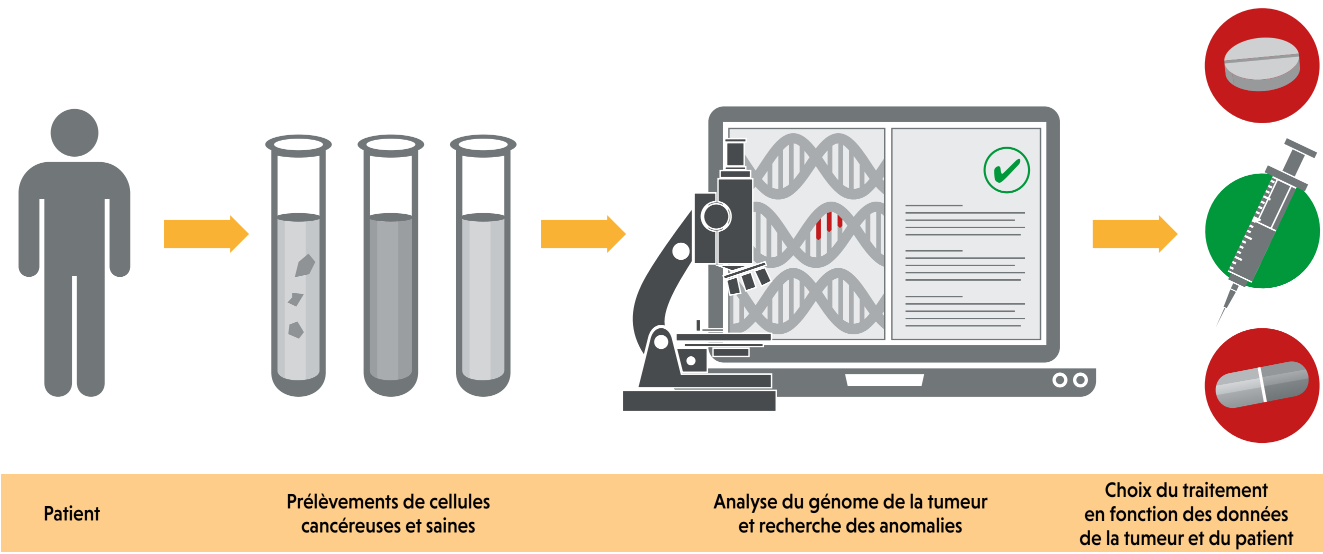
Fabrice André : Les bio-informaticiens créent des algorithmes visant à déterminer, parmi les 10 ou 20 mutations détectées, lesquelles sont des moteurs dans la genèse du cancer étudié, puis à les classer selon l'importance de leur rôle. C'est l'objet des essais cliniques dits de médecine de précision, testant les algorithmes bio-informatiques plutôt que les médicaments eux-mêmes. Ainsi, l'essai Safir02 vise à démontrer qu'un traitement choisi à l'aide des données génomiques du patient et d'un score prédictif bio-informatique améliore sa survie.

Comment fonctionnent ces algorithmes ?

Fabrice André : Ils consistent en des règles permettant de définir quel gène muté est impliqué dans la progression du cancer. Pour améliorer les algorithmes, les bio-informaticiens développent notamment des encyclopédies de lignées cellulaires. Comme des bibliothèques, elles répertorient des milliers de lignées cellulaires dont toute l'analyse génomique a été faite et qui ont été exposées à divers médicaments. Elles permettent, dans des modèles précliniques, de savoir quelles anomalies sont importantes dans un contexte cellulaire donné.

Quelles sont les autres limites de la médecine personnalisée ?

Fabrice André : Une autre limite importante est l'hétérogénéité intratumorale. Dans une tumeur, les cellules ne sont pas toutes identiques, et répondent donc différemment aux traitements. Plus l'hétérogénéité est grande, plus la réponse à un traitement est aléatoire. >



La médecine personnalisée ou de précision consiste, en cancérologie, à rechercher le traitement le mieux adapté en fonction des caractéristiques génétiques de la tumeur et de l'environnement du patient. On prélève des cellules cancéreuses métastatiques (en général par biopsie, mais d'autres techniques sont développées pour récupérer celles qui circulent dans le sang) ; on analyse le génome de ces cellules, et l'on y recherche des anomalies ; on compare ensuite ces résultats avec des banques de données (mutations trouvées chez d'autres patients, médicaments…) afin de déterminer le traitement correspondant le mieux au profil génétique de la tumeur.

> Or tous les patients ne sont pas logés à la même enseigne: certains présentent une forte hétérogénéité intratumorale, tandis que chez d'autres, elle est très peu marquée.

Il est donc nécessaire de quantifier cette hétérogénéité, afin de mieux prendre en charge les patients: la médecine personnalisée ayant peu de chances d'être efficace chez des personnes ayant une forte hétérogénéité intratumorale, ces personnes pourraient être orientées vers d'autres stratégies, telles que les traitements par des agents cytotoxiques. Des outils se mettent en place pour quantifier l'hétérogénéité d'une tumeur (séquençage haut débit, analyse des instabilités génomiques), mais nous n'y sommes pas encore.

« Le cancer métastatique, une maladie grave résistant à tout traitement, se transformera en une maladie chronique »

Pourquoi de telles hétérogénéités au sein d'une tumeur?

Fabrice André: C'est une question cruciale à laquelle on ne sait pas encore répondre. Comprendre les mécanismes qui créent ces hétérogénéités est une étape indispensable pour que les thérapies personnalisées fonctionnent. Cela permettrait de combiner ces thérapies avec d'autres évitant l'adaptation de la tumeur: sans une telle combinaison, il y a un fort risque qu'une population de cellules de la tumeur survive à l'agent anticancéreux choisi et que, *in fine*, la tumeur s'adapte au traitement et lui résiste.

Cette limite semble insurmontable. Ne risque-t-il pas d'y avoir autant de mécanismes créant les hétérogénéités que de patients?

Fabrice André: Les hétérogénéités intratumorales sont certes un frein pour l'instant, mais le fait d'avoir identifié ce frein fournit une piste précieuse sur l'orientation à donner aux recherches. Nous savons à présent qu'il faut chercher le mécanisme qui crée l'hétérogénéité, c'est-à-dire très probablement du côté de la machinerie moléculaire qui répare l'ADN: quelles molécules de cette machinerie sont impliquées dans l'apparition de nouvelles mutations? Une fois identifiées, ces molécules constitueront de nouvelles cibles pour des médicaments.

Ne s'agit-il pas d'un combat perdu d'avance? Si ces mécanismes de résistance apparaissent au fur et à mesure, il y aura toujours de nouvelles résistances…

Fabrice André: Je comprends votre point de vue, mais soyons lucides. La médecine personnalisée ne prétend pas guérir les patients atteints d'un cancer métastatique. Cette approche a surtout pour objectif d'améliorer la survie des patients, tout en accumulant les données chez les patients qui ont pu bénéficier de cette approche, de façon à comprendre pourquoi le bénéfice est modeste. Le traitement en sera un peu amélioré, de nouvelles données seront

QUELQUES ESSAIS EN COURS

SHIVA

Cet essai clinique de phase 2 de l'institut Curie, à Paris, vise à évaluer l'efficacité d'une médecine fondée sur la nature de la tumeur et non sur sa localisation. Répartis aléatoirement en deux groupes, des patients dont la tumeur présente une anomalie génétique ciblable se voient attribuer soit un traitement conventionnel (chimiothérapie) soit la thérapie ciblée correspondante.

MOST

Cet essai clinique de phase 2, coordonné par le centre Léon-Bérard, à Lyon, vise à évaluer si un traitement de trois mois par une thérapie ciblée spécifique d'une anomalie génétique de la tumeur permet de stabiliser le cancer, voire d'augmenter l'espérance de vie, ou si un traitement plus long est nécessaire.

SAFIR02

Cette étude comparative, menée par Unicancer et financée par la fondation ARC, a pour but de démontrer l'intérêt de la médecine personnalisée dans les cancers du sein et du poumon.

alors accumulées et, à l'issue de leur analyse, de nouvelles améliorations seront proposées, etc.

Peu à peu, le cancer métastatique, une maladie grave résistant à tout traitement, se transformera en une maladie chronique. Ainsi, Moscato, une étude de phase II menée par l'institut Gustave Roussy a montré un bénéfice de la médecine de précision chez 33 % des patients porteurs de cancers métastatiques. C'est une première.

Mais aucun médecin ne vous dira que l'on va guérir le cancer métastatique grâce à cette approche. Par contre elle est très intéressante dans une optique curative des cancers localisés qui présentent des risques de rechute. En effet, dans les cancers localisés, le niveau d'hétérogénéité tumorale est beaucoup moins important et les résistances ont moins de probabilité de survenir.

Lorsque vous avez identifié une mutation, vous recherchez, dans des banques de médicaments, ceux qui pourraient agir. Comment faites-vous, concrètement ? Tous les médicaments de ces banques ont-ils été testés pour agir sur l'expression des gènes ?

Fabrice André : La plupart, oui. On sait à peu près sur l'expression de quelles protéines les médicaments agissent *in vitro*. Mais effectivement, l'une des limites de l'approche réside dans le fait que l'activité du médicament n'est pas toujours la bonne, car on l'utilise dans un autre contexte médical que celui dans lequel son activité est connue.

Le fait de ne pas connaître *a priori* l'activité des médicaments utilisés en thérapie ciblée n'est-il pas problématique ?

Fabrice André : Non, car il s'agit d'essais thérapeutiques sur des personnes résistantes à tout traitement. Considérons une patiente ayant une anomalie sur un gène. En temps normal, cette patiente est dirigée, avec son consentement, vers des études cliniques de phase I ou II, des études qui testent des médicaments qui ne sont pas encore sur le marché. Il peut s'agir de molécules ciblées, mais le test est réalisé en aveugle : le choix de l'essai clinique ne dépend pas forcément de l'anomalie génétique de la patiente.

Dans l'approche personnalisée, la patiente est aussi orientée vers des études cliniques, sauf que le médicament qu'elle recevra sera choisi pour cibler son anomalie génétique. L'efficacité du médicament dépendra certes de son activité dans ce contexte et de la pertinence de la cible, mais cette patiente aurait de toute façon été orientée vers des thérapies ciblées testées en essais thérapeutiques.

A-t-on déjà des résultats encourageants avec la médecine personnalisée appliquée au cancer ?

Fabrice André : Nous l'avons mentionné précédemment, certains médicaments utilisés en routine relèvent déjà de la médecine personnalisée. Par exemple, le trastuzumab se donne à des patientes ayant une anomalie génomique sur ERBB2, les anti-EGFR, dans le cancer du poumon, se donnent uniquement en présence de mutations.

La question ici est celle de l'efficacité de logiciels complexes et du séquençage à haut débit. Dans ce domaine, il y a des résultats positifs, dans le sens où des patients résistants à tout traitement classique ont pu bénéficier de cette approche. Il est en revanche encore trop tôt pour mesurer l'impact de ces technologies : le bénéfice sera-t-il minime ou important ? On sait malheureusement déjà qu'il risque d'être très modeste au départ, même s'il a de grandes chances de s'améliorer ensuite.

Quand aura-t-on une idée plus précise de ce que l'on peut attendre de cette approche ?

Fabrice André : Je pense que dans cinq ans, on y verra clair. Tout ne sera pas réglé, mais on connaîtra nos capacités de soigner par cette méthode-là, les bénéfices attendus et les perspectives d'amélioration de cette approche. Notamment, l'étude Safiro2, grâce à la fondation ARC, s'achèvera. Elle a pour objectif de tester l'efficacité de l'approche à grande échelle, sur des patients atteints d'un cancer du poumon ou du sein.

Selon vous, cette approche est-elle prometteuse ?

Fabrice André : La médecine personnalisée ne guérira pas les patients qui ont des métastases, mais elle va très certainement améliorer leur vie. Elle aura probablement un impact majeur dans les cancers localisés à fort risque de rechute. Le fait qu'il soit possible d'analyser des milliers de gènes en quelques jours nous permet d'aborder le traitement anticancéreux d'une nouvelle façon. Au lieu de prédéfinir les gènes que l'on cherche, on fait l'inverse : on part sans *a priori*, on analyse tous les gènes et on cherche, dans le nuage d'anomalies génomiques, celles qu'il nous semble important de bloquer. Ce retournement de l'approche ne peut qu'être bénéfique.

« La médecine personnalisée aura un impact majeur sur les cancers localisés à fort risque de rechute »

Comment s'organisera l'accès à la génomique en France ?

Fabrice André : Actuellement, la génomique simple est assurée par les hôpitaux. La France va lancer un programme ambitieux piloté par l'Inserm (France Génomique 2025), financé à hauteur de 600 millions d'euros par l'État, qui aura pour but de permettre l'accès aux tests génomiques complexes à plusieurs dizaines de milliers de patients porteurs de cancers métastatiques en France (ainsi que d'autres pathologies). Ce programme est leader au niveau international sur la question de la génomique et permettra, en plus de mieux traiter les patients, de créer de grandes bases de données pour la recherche. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR
MARIE-NEIGE CORDONNIER

L'ESSENTIEL

- Aujourd'hui, on détecte de mieux en mieux, et de façon toujours plus précoce, les cancers. Dans beaucoup de cas, c'est un progrès.

- Mais pas toujours : les diagnostics précoces révèlent parfois des cancers peu évolutifs, pour lesquels il est plus délétère d'intervenir que de ne pas traiter.

- C'est notamment le cas dans le cancer de prostate, que met en évidence le test PSA. Le risque de surtraitement est à prendre en compte.

- De même, avec le cancer du sein qui fait l'objet de campagnes de dépistage systématique, on doit veiller à éviter le surdiagnostic.

LES AUTEURS



CYRILLE DELPIERRE est directeur de recherche à l'Inserm, à l'université de Toulouse Paul-Sabatier.



PASCALE GROSCLAUDE est responsable du registre des cancers du Tarn, et médecin épidémiologiste de l'institut universitaire du cancer de Toulouse.

La face cachée du dépistage

Effet pervers du dépistage précoce : la tentation de traiter des cancers peu évolutifs, au risque de surtraitement.



On croise souvent dans la rue, accrochés au revers d'un vêtement, des rubans colorés appelant à la sensibilisation à telle ou telle maladie. Le plus connu est le ruban rouge, dédié au VIH, mais depuis quelques années, on voit aussi des rubans bleus ou roses: ils renvoient respectivement au cancer de la prostate et du côlon-rectum et à celui du sein. Le message véhiculé est le plus souvent une invitation à un dépistage, même en dehors de tout symptôme. Pourquoi dépister le cancer?

La réponse tombe sous le sens et l'on s'étonne de poser la question: plus un cancer est détecté tardivement, plus son traitement est difficile et la guérison improbable. Conclusion, il vaut mieux détecter le cancer le plus tôt possible. Les campagnes de sensibilisation au dépistage des cancers du sein, du côlon-rectum... vont en ce sens. Jusqu'où ces appels sont-ils fondés?

Le dépistage de certains cancers conduit inévitablement à une augmentation de l'incidence de ces maladies. De fait, plus on pratique de dépistages, plus on détecte de cancers. Cette évolution est bien sûr un progrès en soi, car parmi les cancers diagnostiqués, beaucoup le sont à un stade précoce. Or les cancers au stade précoce sont moins graves, donc plus facilement curables.

Toutefois, en augmentant le nombre de cancers détectés, on accroît aussi le risque de traiter inutilement certaines personnes. Il devient alors important de faire accepter l'idée que, paradoxalement, dans l'intérêt de certains patients, on puisse décider de ne pas traiter immédiatement. Une étude que nous avons menée sur l'utilisation d'un test dans >



Plusieurs rubans symbolisent la sensibilisation aux cancers et à leur dépistage précoce. Par exemple, le bleu est associé au cancer de la prostate et du côlon-rectum, le rose au cancer du sein...

> le diagnostic précoce du cancer de la prostate illustre la situation.

Le test dont il s'agit est le test PSA. Il consiste en un dosage, dans le sang, d'un marqueur spécifique d'un dysfonctionnement de la prostate, l'antigène prostatique spécifique ou PSA. Lorsque la concentration de PSA est supérieure à la normale, on pratique une biopsie de la prostate qui, seule, confirmera, ou non, le cancer et indiquera son stade d'évolution.

LE PSA EN QUESTION

Tous les cancers de la prostate n'ont pas la même agressivité, et le dosage du PSA, comme beaucoup de tests de dépistage, détecte mieux les tumeurs qui évoluent lentement. Par conséquent, une part non négligeable des tumeurs diagnostiquées après un test PSA sont peu évolutives, et l'on risque de diagnostiquer et de traiter un cancer qui ne se serait jamais manifesté ou, du moins, n'aurait pas causé le décès de la personne atteinte.

C'est en fait le cas dès que le temps entre le diagnostic et l'apparition des symptômes cliniques ou du décès dus au cancer est supérieur à l'espérance de vie. La personne est alors en risque de surtraitement, et ce risque de surtraitement devient une réalité si la personne est effectivement traitée pour un cancer qui n'aurait pas eu de conséquences graves. Alors que le traitement du cancer de la prostate, qu'il s'agisse de chirurgie ou de radiothérapie, est invasif et s'accompagne parfois d'effets secondaires tels que l'impuissance et l'incontinence. Il n'est donc pas toujours dans l'intérêt du patient de traiter une tumeur à faible risque de progression.

En l'absence de marqueurs permettant de repérer les tumeurs agressives, la principale difficulté du dépistage du cancer de la prostate

LE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN EN QUESTION

Tous les cancers pour lesquels existent un test de dépistage ou de diagnostic précoce sont potentiellement exposés aux risques de surtraitement et de surdiagnostic. C'est le cas pour le cancer de la prostate, nous le décrivons dans l'article principal, mais aussi pour le cancer du sein. Deux études récentes ont mis en évidence les risques de surdiagnostic et de surtraitement liés au dépistage du cancer du sein par mammographie.
À partir de données venues de 10 pays et couvrant 60 ans, l'équipe d'Elizabeth Thomas, de l'université Bond, en Australie, s'est intéressée aux données concernant les autopsies de femmes décédées de causes distinctes du cancer. Sur plus de 2300 cas, près de 20 % des femmes montraient des lésions cancéreuses qui n'avaient pas été détectées de leur vivant. Lorsque l'on compare ces chiffres avec les statistiques concernant la survenue de cancers du sein, les épidémiologistes concluent que le surtraitement concerne 50 % des cas.
Les travaux de Philippe Autier, de l'International Prevention Research Institute, à Lyon, et ses collègues, vont dans le même sens. Ils ont voulu vérifier si le dépistage systématique des cancers du sein entraîne la réduction des formes les plus avancées. Pour ce faire, ils ont analysé des données venues des Pays-Bas où, depuis 1989, les femmes sont invitées à passer une mammographie tous les deux ans. Les résultats indiquent qu'environ la moitié des cancers dépistés relèvent du surdiagnostic. Le dépistage systématique n'a pas eu d'effet sur l'incidence des formes avancées de cancer. Ces résultats sont un appel à la prudence quant aux conclusions à tirer des programmes de dépistage systématiques.
C'est d'autant plus vrai que la capacité de diagnostiquer précocement un cancer va s'accroître grâce aux progrès des techniques, notamment celles qui promettent de détecter des cellules cancéreuses circulantes à partir d'une simple prise de sang.
La question essentielle dans le débat autour de l'utilité des tests de dépistage dans le champ des cancers est donc celle d'une prise en charge appropriée en cas de cancer détecté à un stade précoce.
Le dépistage est un processus qui débute avec la proposition d'un test suivi en cas de positivité, d'examens diagnostiques puis d'une prise en charge adaptée en cas de maladie avérée. Elle peut se limiter à une surveillance permettant de proposer le traitement quand il sera opportun. Or les progrès que nous connaissons dans la capacité à détecter précocement des cancers ne s'accompagnent pas toujours et forcément de progrès dans notre capacité à développer des traitements ou prise en charge spécifiquement adaptés à des formes de cancers précoces.
Les débats autour de la question du surtraitement et le développement d'une approche dite de surveillance active, sont le signe d'une prise en compte de cette problématique par les professionnels de santé. Cette prise en compte reste cependant à améliorer, notamment dans la façon de la présenter et de la discuter avec les patients. Elle doit aussi s'accompagner d'un effort de recherche et d'innovation thérapeutique et sociale pour disposer de prises en charge adaptées à ces nouvelles formes de cancer.



Lorsque la mammographie révèle un cancer du sein, doit-on systématiquement orienter la patiente vers un traitement ?

© Shutterstock.com/ Chompoo Suriyo

réside dans l'évaluation du bénéfice pour le sujet en tenant compte des risques de surtraitement. Il est donc nécessaire de comparer l'espérance de vie avec cancer à l'espérance de vie théorique (sans cancer). Néanmoins, s'il est facile de connaître l'espérance de vie en fonction de l'âge, l'impact des comorbidités – les autres maladies du patient (diabète, hypertension, etc.) – est difficile à quantifier, alors même que ces maladies risquent de réduire considérablement l'espérance de vie.

L'AMPLEUR DU SURTRAITEMENT

Le but de notre étude était d'estimer l'ampleur du surtraitement pour le cancer de la prostate en France, en tenant compte des comorbidités. Sur un échantillon de 1840 patients diagnostiqués en 2001, les proportions d'individus surtraités ont été estimées en comparant l'espérance de vie théorique, prenant en compte les comorbidités, à l'espérance de vie avec le cancer, à partir de plusieurs hypothèses issues de l'analyse de la littérature scientifique.

Parmi les 583 patients atteints de tumeurs au stade T1 (tumeurs précoces), 29,5 à 53,5% d'individus étaient en situation de surtraitement potentiel et, parmi eux, selon les hypothèses choisies, 9,3 à 22,2% étaient surtraités. De plus, entre 7,7 et 24,4% des patients ayant subi une ablation de la prostate et entre 30,8 et 62,5% de ceux ayant reçu une radiothérapie pouvaient être considérés comme surtraités.

Parmi les 1257 patients atteints de tumeurs au stade T2 (tumeurs plus avancées), 13% étaient en situation de surtraitement potentiel, et 2% avaient été surtraités. La présence d'une autre maladie augmentait considérablement ces proportions, les patients avec plus de deux comorbidités étant en situation de surtraitement potentiel dans presque la totalité des cas et réellement surtraités dans un tiers des cas.

Ainsi, notre travail a mis en évidence une proportion importante de surtraitements, surtout en cas de comorbidités. Et comme la proportion de cancers diagnostiqués à un stade précoce a encore augmenté, il est probable que le nombre de cancers à risque élevé de surtraitement ait lui aussi augmenté.

Ainsi, le point essentiel dans le débat autour de l'utilité du test PSA – et des dépistages en général, notamment celui du sein (*voir l'encadré page ci-contre*) – n'est pas tant le test lui-même que le choix d'une prise en charge appropriée. Si le dépistage conduit souvent à une amélioration de la prise en charge en permettant un diagnostic précoce, il augmente aussi la proportion de cancers peu évolutifs diagnostiqués. Savoir les prendre en charge avec des procédures adaptées, moins agressives, en diminuant les effets secondaires délétères liés au traitement, sans pour autant réduire l'espérance de vie des patients, est le défi auquel est confronté le système de soins. Cette prise en charge adaptée n'est pas nécessairement un traitement immédiat, mais elle peut se limiter à une surveillance permettant de proposer le traitement quand il sera opportun.

Le débat sur le test PSA n'est pas tant sur le test lui-même que sur la prise en charge appropriée

Dans notre étude, le fait que tous les patients à risque d'être surtraités ne le soient finalement pas est le signe de la prise en compte du risque de surtraitement par les médecins. Cette prise en compte reste toutefois à améliorer, car il demeure difficile de proposer aux patients une attitude non interventionniste et de la justifier: ils considèrent le plus souvent qu'un cancer est une maladie grave nécessitant un traitement urgent.

Ces dernières années, on note une évolution de la situation. Aujourd'hui, conformément aux dernières recommandations publiées en 2016 par le Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CCAFU), et rejoignant ainsi celles de la Haute autorité de la santé, les urologues proposent un peu moins souvent le test PSA et un traitement immédiat (une prostatectomie ou une radiothérapie). Ils privilégient désormais une surveillance active. Ces spécialistes cherchent aussi à développer des indicateurs de l'agressivité du cancer. C'est la preuve d'une prise de conscience du risque de surtraitement.

L'adaptation des réponses thérapeutiques aux nouvelles formes de cancer serait facilitée si l'on changeait l'image de cette maladie dans la société, notamment en modifiant les messages véhiculés par les campagnes de promotion du dépistage, qui associent trop souvent un diagnostic précoce à un traitement immédiat. ■

BIBLIOGRAPHIE

P. AUTIER *ET AL.*, Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study, *BMJ*, vol. 359, j5224, 2017.

E. THOMAS *ET AL.*, Prevalence of incidental breast cancer and precursor lesions in autopsy studies: a systematic review and meta-analysis, *BMC Cancer*, vol. 17, 808, 2017.

MIREILLE GETTLER-SUMMA



« Le taux de mortalité par cancer a peu évolué : on ne peut pas prétendre que l'on sait guérir cette maladie »

En tant que mathématicienne, comment en êtes-vous venue à travailler sur le cancer ?

Mireille Gettler-Summa : J'ai fait des études de mathématiques pures, et j'ai ensuite rejoint le Centre de recherche en mathématiques de la décision (Ceremade) à l'université Paris-Dauphine. C'est un laboratoire de mathématiques appliquées surtout en physique, mais aussi dans d'autres domaines, et notamment en science des données, ma spécialité. Avec mon équipe, nous sommes sollicités depuis les années 1990 pour analyser des données médicales, dont celles concernant le cancer.

De quel type de données s'agit-il ?

Mireille Gettler-Summa : Elles dépendent des problématiques étudiées. On peut schématiquement les distinguer selon l'échelle de ce qu'elles concernent : la «petite» échelle est celle de la génomique, la «moyenne» correspond aux essais cliniques et enfin, la «grande» renvoie à l'épidémiologie, qui nous intéresse tout particulièrement.

On peut se procurer des bases de données mondiales (alimentation, macroéconomie, tabac…) et l'Organisation mondiale de la santé rend publiques de nombreuses bases de données internationales sur le cancer. Ces dernières contiennent trois types principaux d'informations quantitatives.

Les premières sont les incidences, c'est-à-dire les nouveaux cas recensés (pour 100000). Les deuxièmes concernent la survie : à partir d'un diagnostic, quelle est l'espérance de vie des patients, par exemple après un traitement lors d'un essai thérapeutique. Enfin, dernières informations, les taux de mortalité.

Lesquelles se prêtent le mieux à l'analyse ?

Mireille Gettler-Summa : La mortalité, indéniablement. Les registres où sont comptabilisées les incidences varient

BIO EXPRESS

31 AOÛT 1950
Naissance.

1988
Maîtresse de conférences à Paris-Dauphine en informatique et chercheur en mathématiques au Ceremade.

2009
Création des conférences Statistical Learning and Data Science.

© J. Gettler

notablement dans le temps, rendant difficiles les comparaisons. De même, les indicateurs de survie sont délicats à manier, car ils dépendent de la précocité des diagnostics, des thérapies données… De plus, des patients peuvent mourir d'un cancer différent de celui pour lequel ils ont été traités: ils sont donc considérés comme guéris!

Les taux de mortalité sont plus fiables. Ils sont bien renseignés par les certificats de décès que la loi, le plus souvent, oblige à remplir. On peut donc les utiliser pour en tirer des enseignements grâce aux mathématiques.

De quelle façon?

Mireille Gettler-Summa: D'abord, rappelons que des études comparatives nécessitent des calculs standardisés. Aussi sommes-nous obligés de «redresser» les populations des différents pays par rapport à une pyramide des âges de référence, régulièrement mise à jour par des organisations internationales. C'est une sorte de population idéale virtuelle qui permet de normer les calculs. Une fois ce redressement fait, on peut commencer à travailler.

Le mathématicien ne construit pas ses données, il les reçoit sans avoir à se préoccuper de leur fiabilité. Il n'est pas expert dans le domaine dont relèvent ces données. En revanche, il vérifie qu'elles respectent certaines contraintes d'ordre statistique, notamment les recommandations d'échantillonnage régies par des théorèmes.

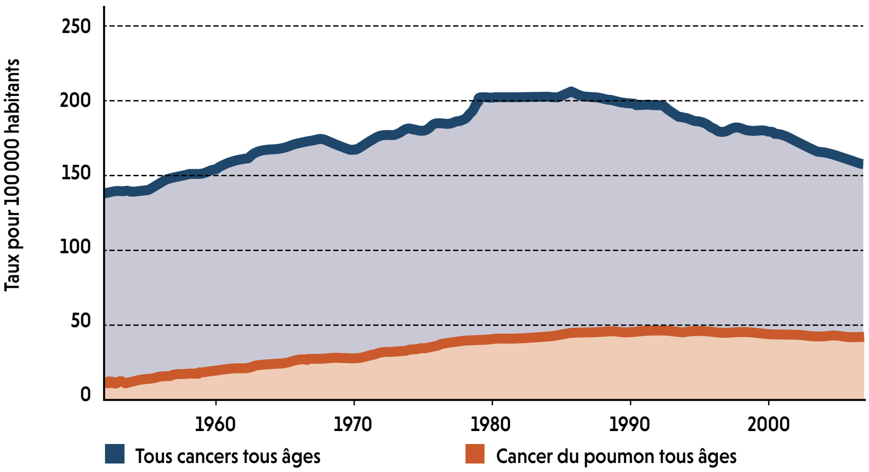
Ensuite, le «vrai travail» commence. À partir des données, les mathématiciens construisent des modèles explicatifs. L'idée est de retrouver un taux de mortalité à partir d'autres paramètres quantitatifs.

« La baisse récente du taux de mortalité pour l'ensemble des cancers s'explique par celle du cancer du poumon »

Pour ce faire, on élabore des formules de reconstitution. Par exemple, on peut exprimer le taux de mortalité des hommes par cancer du poumon en 2000 ainsi: −0,96 x PIB par salarié +0,33 x pourcentage du chômage −0,55 x pourcentage de la part de l'agriculture dans l'emploi total […] +0,27 consommation de cigarettes en milliers par personne +0,21. On note que le premier facteur intervenant dans le taux de mortalité est le PIB. Rien d'étonnant: plus un pays est riche mieux cela devrait aller!

Ces formules sont des modèles, c'est-à-dire que l'on peut les appliquer à de nouvelles données pour faire des projections, prédire un taux de mortalité. Avec de tels outils, on peut notamment estimer à l'avance les possibles effets, par exemple d'une campagne invitant à consommer moins de gras. En d'autres termes, on manipule des scénarios.

En fonction des demandes, un mathématicien peut approfondir une variable, tel le tabagisme, en la décomposant: cigarettes avec ou sans filtres; durée de consommation… De même, avec le PIB, on peut décliner la formule pour repérer le poids de l'accès aux soins, du dépistage, du système de santé… On obtiendra alors de nouvelles formules de reconstitution, avec d'autres coefficients de pondération.



L'évolution des taux de mortalité par cancer, en France, pour les hommes, tous âges confondus, montre que le cancer du poumon *(en orange)*, le plus fréquent, est le moteur de la dynamique globale de l'ensemble des cancers *(en bleu)*.

Comment prendre en compte les interactions entre variables?

Mireille Gettler-Summa: En prenant un point de vue dit systémique. Dans les modèles de type causal, on met en évidence des phénomènes en boucle où un ensemble de variables influe sur une autre, latente, qui elle-même agit sur un autre ensemble de variables. À la façon de ceux que l'on trouve en économie, les modèles ressemblent à des graphes plus ou moins complexes. Tout interagit avec tout. Par exemple, le style de vie avec l'environnement, les médicaments et les maladies…

En fin de compte, à quoi ressemblent les données?

Mireille Gettler-Summa: Elles sont présentées dans des tableaux construits par l'analyste. Initialement les données sont désagrégées, tout le métier consiste à construire les bons tableaux. Par exemple, nous avons construit pour divers types de cancer des tableaux dits de données complexes car chaque cellule est une série chronologique. Les lignes correspondent aux pays et les colonnes à des classes d'âge. On a ainsi accès facilement à l'évolution du taux de mortalité, pour un cancer et un sexe donnés, entre 1960 et 2010 (on attend pour bientôt les données qui nous permettront de prolonger jusqu'en 2015).

Que disent-elles pour, par exemple, le cancer du poumon?

Mireille Gettler-Summa: On repère d'abord des cas extrêmes. Ainsi, en Hongrie, le taux de mortalité standardisé ne fait qu'augmenter. À l'inverse, au Royaume-Uni, il ne fait que diminuer, de façon spectaculaire. On peut expliquer cette évolution par les mesures drastiques prises contre le tabac et la pollution. On peut trouver l'origine de cette prise de conscience d'une part, >

> dans un fort épisode de smog et, d'autre part, dans le décès du roi George VI d'un cancer du poumon en 1956.

En France (*voir la figure page précédente*), la courbe monte jusqu'à la fin des années 1980 puis redescend doucement. Lorsqu'on regarde dans le détail les données globales du pays, on observe également que les femmes meurent de plus en plus du cancer du poumon. Elles fument davantage depuis les années 1980 et, en tenant compte du temps d'incubation, ont de plus forts taux de mortalité aujourd'hui (pour les femmes de plus de 40 ans). L'évolution est inversée par rapport à celle des hommes.

On remarque aussi que l'évolution du taux de mortalité pour l'ensemble des cancers suit celle du seul cancer du poumon. On en déduit donc que cette maladie est le moteur de la baisse récente.

Ensuite, la courbe présentée au grand public commence souvent à la fin des années 1980, là où justement elle commence à baisser, et est accompagnée de messages encourageants et plutôt flatteurs. Pourtant, elle ne reflète pas la réalité parce qu'on était au pic des conséquences des cancers du tabac.

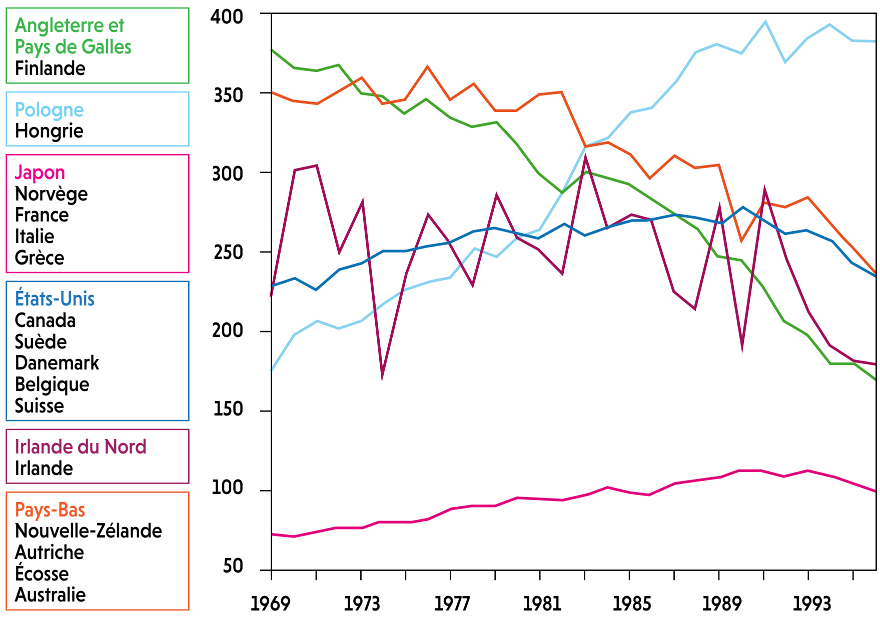
Vous avez également piloté une grande étude sur un grand nombre de pays. Que dit-elle ?

Mireille Gettler-Summa : Les données de départ concernaient 125 pays, mais il nous a fallu en exclure beaucoup. Ainsi, en Égypte, où beaucoup de certificats de décès étaient complétés dans les années 1960 de façon étonnante (« cause du décès : mort »), le cancer n'apparaît qu'en cause secondaire : dans ce pays, le taux de mortalité par cancer était exagérément bas.

Ensuite, nous avons éliminé un certain nombre de pays qui ont disparu, notamment la Yougoslavie et la Tchécoslovaquie. Au contraire, d'autres sont apparus, par exemple l'Allemagne après la réunification. Nous avons dû réconcilier deux univers statistiques différents, celui de la RDA et celui de la RFA.

Le souci majeur fut de s'accorder sur la définition des cancers, des organes touchés... En effet, ce qu'on appelait cancer du poumon dans les années 1960 n'est pas identique à un cancer du poumon actuel. La description médicale a changé.

Une fois ce ménage fait, 32 pays restaient exploitables sur la durée de 30 ans, et nous avons dégagé 7 profils différents (*voir la figure ci-dessus*). On repère par exemple les pays à taux de mortalité moyens plutôt stables (Norvège, France...).



La comparaison des taux de mortalité globale par cancer selon les pays permet de distinguer sept profils types. Par exemple, celui de la France *(en rouge)*, avec la Norvège, le Japon, l'Italie et la Grèce, est caractérisé par un taux plutôt bas et assez stable. En revanche, ce taux augmente spectaculairement en Hongrie et en Pologne.

Dans d'autres, le taux de mortalité augmente fortement (Hongrie et Pologne) ou diminue notablement (Finlande et Royaume-Uni). Le taux de mortalité reste quasi stable, mais élevé au Canada, en Suède... Et puis, des pays, en général petits (Irlande, Irlande du Nord), intriguent, car le profil est chahuté, erratique. La raison est vraisemblablement le degré d'imprécision de l'instrument de mesure par rapport à ce qui est mesuré.

Quelles conclusions générales tirez-vous de toutes ces données ?

Mireille Gettler-Summa : Une chose est sûre, on ne guérit pas le cancer ! On est loin du cas de la diphtérie qui ne tue plus personne en France grâce essentiellement aux vaccins.

D'une façon globale, on voit que le taux de mortalité par le cancer n'a que peu, voire pas évolué. En tout cas, il n'a pas suffisamment diminué pour que l'on puisse prétendre que nous savons guérir le cancer.

Néanmoins, on ne peut pas non plus dire que rien n'a été fait. On a appris beaucoup de choses sur le cancer et, pour certains, la baisse du taux de mortalité est spectaculaire. Il en va ainsi du cancer de l'estomac, car on a identifié la bactérie responsable et le rôle important des processus inflammatoires. En les neutralisant aux premiers symptômes, on empêche le cancer de s'installer. Autre exemple, les cancers de l'enfant, dont environ 90 % sont aujourd'hui guéris.

La diversification des tendances, selon que l'on regarde par organe touché ou par tranche d'âge montre que les choses bougent. On doit y voir les effets de l'intervention des médecins et de la science. Tout ne nous échappe pas complètement, mais nous n'avons pas encore atteint le cœur du sujet, puisqu'on ne sait pas guérir le cancer. On peut dire que le terrain a été débroussaillé, rien de plus.

Comment réagir face à ce constat décevant ?

Mireille Gettler-Summa : Nous devons mobiliser des intelligences nouvelles. Depuis trente ans, l'arsenal thérapeutique s'est résumé, outre la chirurgie et les radiothérapies, à des chimiothérapies, des boîtes noires empiriques qui ont fait la fortune de l'industrie pharmaceutique. On ne peut nier que quelques résultats intéressants ont été obtenus, mais c'est insuffisant.

Les spécialistes doivent changer d'approche et diversifier les principes thérapeutiques. Celui consistant à tuer à tout prix les cellules tumorales (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie...) a fait son temps. On pourrait essayer une autre voie, où l'on tenterait cette fois de guérir les cellules anormales, plutôt que de les éliminer. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR LOÏC MANGIN



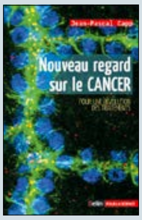
Immunothérapie des cancers au troisième millénaire

LAURENCE ZITVOGEL, DALIL HANNANI ET FRANÇOIS MARTIN

EDP SCIENCES, 2015

(**420 PAGES, 100 EUROS**)

Aujourd'hui, l'immunothérapie bouleverse le traitement du cancer. Pour en comprendre les enjeux et la portée des avancées majeures, cet ouvrage rappelle les bases de l'immunogénicité des cancers et détaille les progrès médicaux déjà enregistrés dans ce domaine ainsi que ceux à espérer dans un futur proche. Les auteurs, trois experts, montrent qu'une véritable révolution est en cours dans la thérapie du cancer. Elle aura des répercussions dans d'autres pathologies.



Nouveau regard sur le cancer

JEAN-PASCAL CAPP

BELIN, 2012

(**256 PAGES, 21,40 EUROS**)

Ce plaidoyer pour une nouvelle approche thérapeutique du cancer interroge. Comment sortir de la spirale de l'échec dans la lutte contre le cancer? Pourquoi en est-on là après tant d'années de recherche et tant d'argent investi? L'auteur répond en proposant de remettre en cause la vision purement génétique de l'origine du cancer en vigueur depuis des décennies. Selon lui, le dérèglement des relations entre cellules serait un facteur clé. Cette théorie, qui suppose un changement de paradigme en cancérologie, débouche sur des propositions concrètes de nouveaux traitements.



Prédire et prévenir le cancer

SUZETTE DELALOGE ET LIONEL POURTAU

CNRS ÉDITIONS, 2017

(**176 PAGES, 20 EUROS**)

Depuis le décryptage du génome humain, les possibilités de l'oncogénétique se sont développées. Nous sommes désormais en mesure de prédire avec une précision toujours croissante les cancers à venir pour certaines personnes. De même, nous saurons de plus en plus souvent à l'avance les médicaments qui seront efficaces et ceux qui ne le seront pas. Avec ces progrès, apparaissent des questions éthiques qu'il faut penser en parallèle: décrypter une partie du futur médical des populations n'est pas sans conséquences sociétales et doit être accompagné et sécurisé.



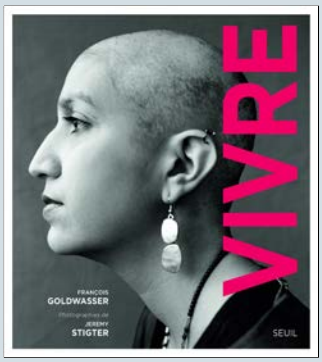
Peut-on vaincre le cancer ?

LAURENT DEGOS

LE POMMIER, 2004

(**64 PAGES, 4,99 EUROS**)

Qu'est-ce que le cancer? Comment se développe-t-il? Y a-t-il un ou des cancers? Comment s'effectue le diagnostic? Comment décide-t-on des traitements à mettre en place? Où en est-on de la recherche? Et de la thérapeutique? Après nous avoir expliqué les mécanismes du développement cancéreux, Laurent Degos, médecin immunohématologue, cancérologue et généticien, fait le point sur les différents traitements à l'œuvre dans les hôpitaux, y compris préventifs, ainsi que sur ceux encore expérimentaux en lesquels les cancérologues placent de grands espoirs.



PHOTOGRAPHIE

Vivre

FRANÇOIS GOLDWASSER ET JEREMY STIGTER

SEUIL, 2012

(**216 PAGES, 35 EUROS**)

Né de la rencontre d'un photographe et d'un cancérologue, cet ouvrage rassemble portraits et témoignages de malades, de leurs proches et de leurs soignants. Il révèle la réalité des bouleversements liés à la maladie et contribue à forger un nouveau regard sur le cancer. L'objectif est de remettre la personne malade au centre de toutes les préoccupations.

RENDEZ-VOUS



Hors-Série 98 : Big Data

La vérité est plus lente que le mensonge

Pourquoi les *fake news* diffusent-elles plus vite et plus largement que les vraies informations ? Les réponses vont vous étonner !

Un article du *Hors-Série* n° 98: «Big Data: vers une révolution de l'intelligence» s'intéressait à la propagation des *fake news*, ces fausses informations qui font florès sur les réseaux sociaux. Elles inquiètent, car on sait qu'elles pèsent notablement sur la vie publique, politique, économique, sociale… Par exemple, en 2013, 130 milliards de dollars en actions se sont évaporés de la bourse de New York après qu'un faux tweet a prétendu que Barack Obama avait été blessé lors d'une explosion. Pour comprendre comment ces *fake news* se répandent, Soroush Vosoughi, de l'institut de technologie du Massachusetts (le MIT), à Cambridge, aux États-Unis, et ses collègues ont plongé dans les méandres du réseau Twitter.

Ils ont étudié la diffusion de quelque 120 000 informations, soit erronées soit vérifiées (selon six organisations de *fact-checking*, telles politifact.com, factcheck.org, truthorfiction.com, hoax-slayer.com…) entre 2006 et 2017. Durant ce laps de temps, elles ont été tweetées 4,5 millions de fois par 3 millions d'individus. Que constate-t-on?

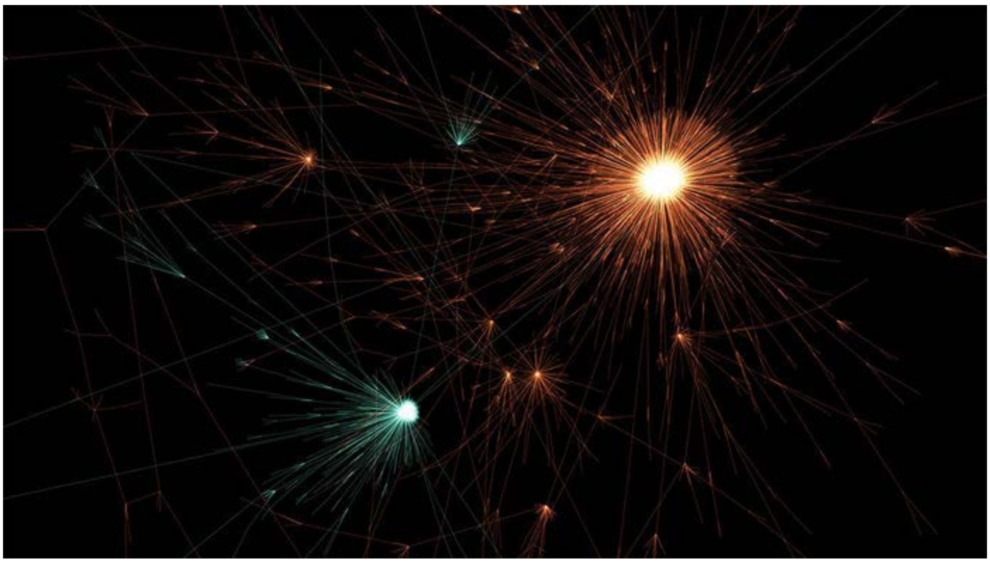
D'abord, les fausses et les vraies informations se distinguent par leurs caractéristiques. Les premières sont généralement plus récentes que les secondes. En outre, les *fake news* inspirent le plus souvent la peur, le dégoût, la surprise… alors que les informations vérifiées sont plus porteuses de tristesse, de joie, de confiance… La nouveauté et la charge émotionnelle seraient deux moteurs importants des retweets.

Ensuite, la diffusion varie notablement selon la qualité des informations. Ainsi, les *fake news* se propagent plus, plus vite et plus largement que les autres. Les fausses informations les plus partagées atteignent de 1000 à 100000 twittos, là où les vraies dépassent rarement 1000. Ces différences s'observent quelle que soit la nature du contenu des informations diffusées, mais elles sont plus marquées encore lorsque les informations relèvent de la politique.

Deux constats étonnent. Les «bots» (des systèmes automatiques) ne sont pour rien dans ces écarts. De plus, ce ne sont pas des comptes avec le plus de *followers* qui participent le plus à la diffusion des *fake news*. Ces conclusions devraient nourrir les réflexions en cours sur les moyens à mettre en œuvre pour limiter la diffusion des *fake news*… pour de vrai !

S. VOSOUGHI *ET AL.*, *SCIENCE*, VOL. 359, PP. 1146-1151, 2018

Les tweets contenant de fausses informations *(en orange)* atteignent beaucoup plus de personnes que ceux véhiculant de vraies informations *(en bleu)*.



© P. Beshai, S. Vosoughi, D. Roy et S. Aral

Dans le tourbillon des jeunes galaxies

Plusieurs centaines de millions d'années après le Big Bang, sujet du *Hors-Série* n° 97: «Et si le Big Bang n'avait pas existé?», les premières galaxies se sont formées. À quoi ressemblaient-elles? Renske Smit, de l'université de Cambridge, en Grande-Bretagne, et ses collègues, ont répondu grâce à l'instrument *Alma*, au Chili. Ils l'ont pointé vers deux jeunes galaxies (nous sommes là 800 millions d'années après le Big Bang) et ont pu observer qu'elles étaient déjà animées du mouvement spiralé que l'on voit dans d'autres galaxies plus proches de nous (et donc plus vieilles). C'est une surprise, car on imaginait que dans des galaxies aussi jeunes, une telle organisation n'avait pas eu le temps de se mettre en place.

R. SMIT *ET AL.*, *NATURE*, VOL. 553, PP. 178-181, 2018

La maison du père

Alexandre le Grand avait une famille compliquée, souvent recomposée, que le *Hors-Série* n° 96: «Alexandre le Grand. Quand l'archéologie bouscule le mythe» détaillait. Son père, Philippe II de Macédoine, a eu de nombreuses compagnes, mais un seul palais, celui d'Aigai, première capitale du royaume (remplacée ensuite par Pella) situé dans le nord de la Grèce. Ce palais avait été détruit par les Romains au IIe siècle avant notre ère. Sa restauration vient de s'achever et l'on pourra bientôt admirer la démesure de l'édifice qui couvre trois fois la taille du Parthénon. Moments forts de la visite, la façade à trente colonnes et les mosaïques au sol décrivant des scènes mythologiques (par exemple, l'enlèvement d'Europe). Les travaux ont nécessité la taille de 7 000 blocs de pierre pour remplacer ceux qui avaient été prélevés et utilisés dans la construction d'autres bâtiments. D'ici à 2020, un musée sera également inauguré. C'est le moment de préparer ses vacances !

LE COMMUNIQUÉ DE L'AGENCE DE PRESSE AMNA : HTTP://BIT.LY/PHIL-II

Hors-Série 95 : Microbiote

Contre le diabète, mangez des fibres !

Les liens entre le microbiote intestinal et la santé de l'organisme qui l'héberge, dévoilés dans le *Hors-Série* n° 95 : « Intestin, l'organe qui révolutionne la médecine », ne cessent d'être étayés et compris. On doit l'un des derniers exemples en date à Liping Zhao, de l'université Jiao Tong, à Shanghai, en Chine, qui, avec son équipe, a montré comment ce microbiote influe sur le diabète de type 2.

Les bactéries intestinales synthétisent des petits acides gras grâce auxquels l'organisme de l'hôte contrôle l'appétit, mais aussi les processus inflammatoires en cause dans le diabète de type 2. Les biologistes ont révélé qu'un régime riche en fibres modifie le microbiote et l'enrichit en espèces produisant les petits acides gras. La conséquence en est une production accrue d'une hormone intestinale, le glucagon-like peptide-1 (notée GLP-1). Or cette molécule favorise la production d'insuline et participe donc au contrôle de la concentration sanguine en glucose.

La diminution des taux sanguins en hémoglobine glyquée (le paramètre de référence quand il s'agit de surveiller l'équilibre glycémique des patients diabétiques) confirme les effets bénéfiques d'un régime riche en fibres pour lutter contre le diabète. Qui plus est, à l'inverse de certains médicaments, la méthode est plutôt douce. Choisissez votre menu : pois cassés, lentilles, artichauts, carottes, choux, amandes, groseilles…

L. ZHAO, *SCIENCE*, VOL. 359, PP. 1151-1156, 2018

Hors-Série 97 : Big Bang

Dès l'aube, à l'heure où pâlit la raie à 21 cm

Des observations révèlent que les premières étoiles se sont formées 180 millions d'années après le Big Bang. Elles indiqueraient également que les particules de matière noire sont moins lourdes qu'on ne le pensait.



© N. R. Fuller

Les premières étoiles sont apparues 180 millions d'années après le Big Bang.

Souvenez-vous, il y a quelque 13,7 milliards d'années, l'Univers naissait. Le *Hors-Série* n° 97 : « Et si le Big Bang n'avait pas existé ? » a raconté en détail cet instant zéro et les événements qui ont suivi. Ainsi, quelques dizaines de millions d'années après, les premières étoiles se sont formées. Judd Bowman, de l'université d'État de l'Arizona, à Tempe, aux États-Unis, et ses collègues ont voulu en savoir plus sur ce moment, et notamment à quelle époque il est advenu.

On parle à son propos d'« aube de l'Univers », succédant aux âges sombres, car des flux intenses d'ultraviolets ont été émis par les étoiles en formation. Ces rayonnements ont été partiellement absorbés par l'hydrogène ambiant et auraient alors perturbé la « raie à 21 centimètres », une composante du spectre d'émission de ces atomes. On devrait donc retrouver la trace de ce phénomène, sous la forme d'ondes radio à une fréquence inférieure à 200 mégahertz, dans le fond diffus cosmologique. Les astronomes l'ont traquée avec le radiotélescope *Edges* de l'observatoire de Murchison, en Australie, et l'ont trouvée.

Cependant, les observations n'étaient pas tout à fait conformes aux prédictions de la théorie. Ces écarts s'expliquent en supposant que le gaz primordial était plus froid qu'on ne l'imaginait. Pour résoudre le problème, Rennan Barkana, de l'université de Tel-Aviv, en Israël, imagine que la matière ordinaire (les baryons) a interagi avec la matière noire, ce composant de l'Univers (de l'ordre de 25 %) qui échappe encore à toute détection. Le cosmologiste en déduit que la masse des particules de matière noire ne doit pas être supérieure à celle de quelques protons, soit bien moins qu'imaginée.

Et la date de la formation des étoiles ? De ses résultats, l'équipe de Judd Bowman estime que les premières étoiles se sont allumées 180 millions d'années après le Big Bang.

J. BOWMAN *ET AL.*, *NATURE*, VOL. 555, PP. 67-70, 2018
R. BARKANA, *NATURE*, VOL. 555, PP. 71-74, 2018

Hors-Série 96 : Alexandre le Grand

Bonne année à la nécropole

Dans le sud du Caire, une nécropole a livré, entre autres, la momie richement décorée d'un prêtre du culte voué au dieu Thot. Un message de « Bonne année » accompagnait la dépouille !



© Mohamed Abd El Ghany

Quelque 1 000 figurines *(a)* accompagnaient la momie d'un prêtre de haut rang. Elles symboliseraient les esclaves que le défunt emmène avec lui dans l'autre monde. Les organes de la personnalité étaient conservés dans quatre vases canopes en albâtre *(b)*.

Dans la geste Alexandrine, décrite dans le *Hors-Série* n° 96: «Alexandre le Grand. Quand l'archéologie bouscule le mythe», l'Égypte est un territoire important à plus d'un titre. D'abord, il prit soin de la ravir aux Perses de l'Empire achéménide et de s'en assurer le contrôle, en 332 avant notre ère. Ensuite, à sa mort, Ptolémée, un de ses généraux, y établit une dynastie célèbre, les Lagides. Ils régnèrent pendant près de trois siècles, jusqu'à la mort de Cléopâtre en 30 avant notre ère, l'événement marquant le passage de l'époque ptolémaïque à la domination romaine.

Khaled al-Anany, le ministre des Antiquités égyptiennes, a annoncé le 26 février 2018 une découverte importante dans la province de Minya, au sud du Caire, celle d'une nécropole qui daterait de la période ptolémaïque.

Elle est située dans le nord du site nommé Tuna al-Gabal, sur les franges du désert occidental. Parmi les nombreuses trouvailles, la plus importante est sans conteste une momie richement décorée notamment d'un collier de bronze, de perles en ivoire et de cristal, ainsi que d'amulettes confectionnées en pierres semi-précieuses. La momie portait également un scarabée marqué d'une inscription en hiéroglyphes que l'on peut traduire par: «Bonne année».



© Ibrahim Youssef

Selon les archéologues, il s'agirait de la dépouille d'un prêtre de haut rang, probablement dédié au culte de Thot, le dieu à tête d'ibis du temps, de la lune, du savoir et de la connaissance.

Cette momie était accompagnée de quatre vases canopes en albâtre (*voir la photo b, ci-dessus*) renfermant des organes momifiés. Un millier de statuettes funéraires ont aussi été récupérées (*voir la figure a, ci-dessus*). La même tombe renfermait en outre quarante sarcophages, de tailles et de formes diverses, vraisemblablement occupés par les membres de la famille du prêtre.

À ce jour, seules huit tombes ont été fouillées. Or Mostafa Waziri, qui dirige les fouilles, pense qu'il y en a encore bien d'autres à découvrir sur le site. Affaire à suivre donc...

Big data et VIH

Le Big Data a envahi nos vies, le *Hors-Série* n° 98: «Big Data: vers une révolution de l'intelligence» s'en faisait l'écho, mais il pourrait aussi en sauver. Raymond Louie, de l'université de Hong Kong, et ses collègues, ont utilisé une méthode fondée sur les Big Data pour établir le «paysage d'aptitude» (*landscape fitness*) de la gp160, une des protéines d'enveloppe du VIH, à partir de la séquence de son gène. Ainsi, ils ont identifié les zones de la protéine où des mutations nuiraient trop à la capacité du virus à se dupliquer. Moins sujettes à la variabilité, ces zones seraient des bonnes cibles pour d'éventuels vaccins.

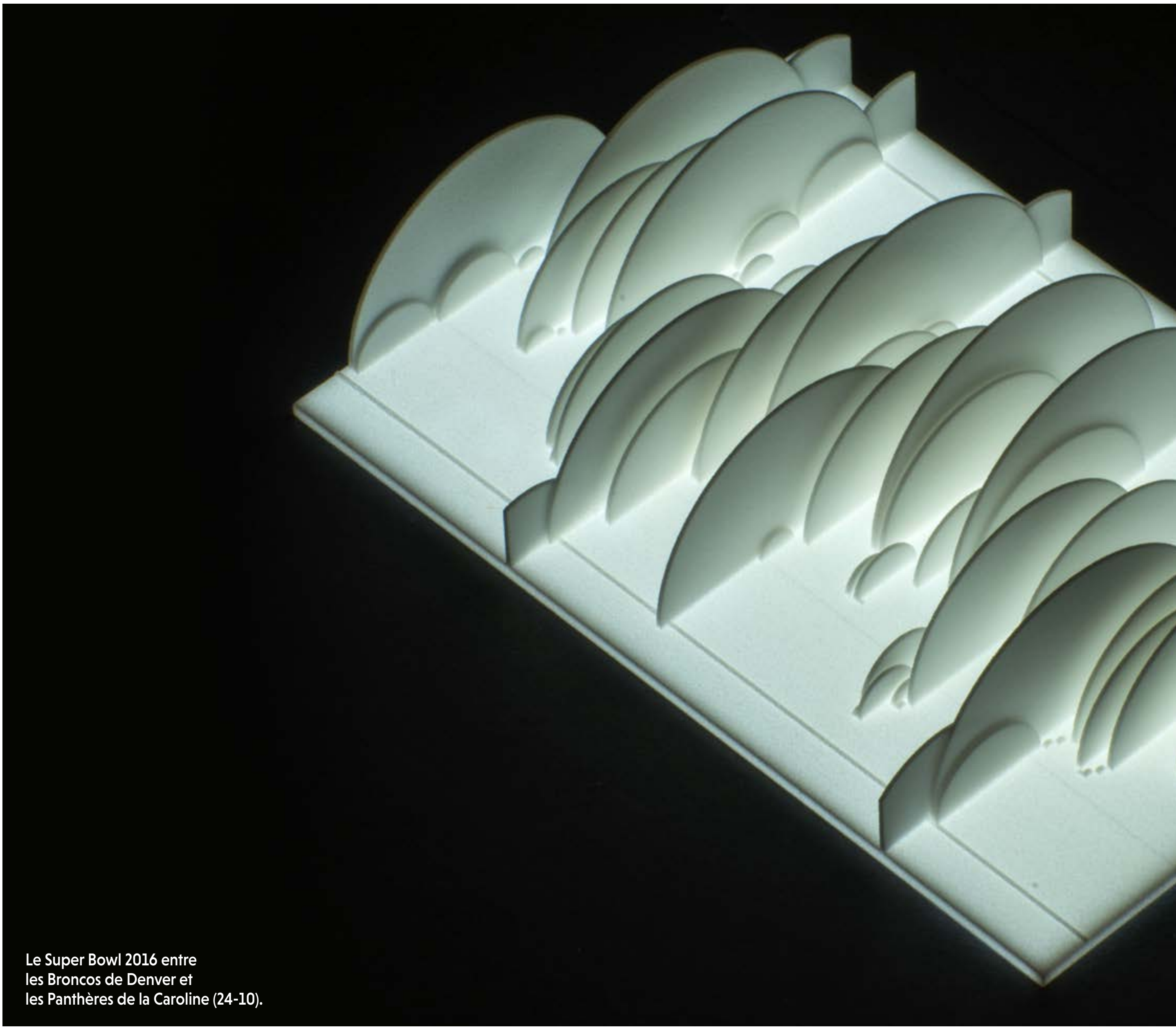
R. LOUIE *ET AL.*, *PNAS*, PRÉ-PUBLICATION EN LIGNE, 2018

Le microbiote contre le cancer

Le microbiote intestinal influe notablement sur l'organisme de l'hôte, comme l'ont montré les articles du *Hors-Série* n° 95: «Intestin, l'organe qui révolutionne la médecine», mais aussi sur l'efficacité de certains médicaments contre le cancer. Plusieurs études récentes confirment ces liens, chez l'humain, dans le cas de mélanomes métastasiques ainsi que de cancers du poumon et du rein. Les traitements étaient des immunothérapies, c'est-à-dire des molécules (anti-CTLA4 et anti-PD-L1) qui stimulent le système immunitaire et l'incitent à attaquer les cellules tumorales. Dans chaque cas, les travaux ont mis en évidence des bactéries clés, responsables soit de la meilleure efficacité du traitement (*Ruminococci, Bifidobacteria, Enterococci...*), soit, au contraire, d'une faible réponse au médicament (*Bacteroides*). D'une façon générale, plus le microbiote est diversifié, mieux l'immunothérapie agit. Les mécanismes sous-jacents aux effets bénéfiques des bactéries mettent en jeu les lymphocytes TH1 et T cytotoxiques. À l'heure où les immunothérapies se développent, il importe d'élucider en détail le rôle du microbiote dans leur efficacité.

SCIENCE, VOL. 359 (6371), 2018


Des dizaines de Super Bowls résumés en sculptures de plastique.


Le Super Bowl 2016 entre les Broncos de Denver et les Panthères de la Caroline (24-10).

On refait le match… en plastique !

Les Américains Margarita Benitez et Markus Vogl ont transformé 51 Super Bowls (des finales de football américain) en autant de sculptures qui racontent les matchs.



Les règles du football américain sont assez complexes à comprendre pour un non initié, c'est-à-dire la plupart des Français. Il n'empêche, on peut tout de même apprécier la valeur esthétique du travail de Margarita Benitez, professeure à l'école de mode de l'université de Kent, dans l'Ohio, aux États-Unis, et Markus Vogl, professeur de design à l'école d'art Myers de l'université d'Akron, également dans l'Ohio. En l'occurrence, il s'agit de se pencher sur leur projet *versus 0:02* [*gridiron*].

Il consiste en une interprétation artistique du déroulé de dizaines de matchs (*page ci-contre, en haut*) de Super Bowls (la finale du championnat organisé par la National Football League) entre 1967 et 2017, condensés chacun en une sculpture tridimensionnelle (*ci-contre*). Les données utilisées, publiques, ont été traitées par un algorithme qui a ensuite nourri une imprimante 3D. Comment lire ces sculptures? Chaque demi-disque représente la distance que le ballon a parcourue lors d'une action, et leur succession le long du rectangle rend compte de l'ensemble du match.

On distingue sur ce rectangle deux lignes sombres : ce sont les lignes d'en-but derrière lesquelles le ballon doit être posé pour un *touchdown*, l'équivalent d'un essai au rugby. *Penalty, touchback, touchdown, extra-point, field goal, safety*… les événements notables d'un match, et notamment ceux sanctionnés par des points, sont visualisés par rapport à ces lignes d'en-but. Par exemple, un *touchdown* a été marqué quand le demi-disque se termine à une distance équivalente à de 5 yards (soit 4,57 mètres) derrière une de ces deux lignes, distantes sur un vrai terrain de 120 yards, soit 110 mètres.

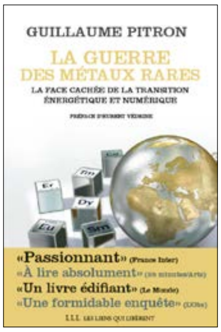
La largeur de la sculpture (9 pouces, soit près de 23 centimètres), constante, correspond à la longueur du terrain, tandis que la longueur dépend du nombre d'actions ayant eu lieu pendant le match.

Le prochain Super Bowl aura lieu à Atlanta le 3 février 2019, vous avez le temps de réviser les règles d'ici là.

Retrouvez cette datavisualisation dans le n° 6 de la revue *Sciences du Design*, publiée par les Presses Universitaires de France (PUF) : http://bit.ly/SDD-06

Le site du projet : http://bit.ly/versus002

À LIRE



La Guerre des métaux rares

GUILLAUME PITRON

LES LIENS QUI LIBÈRENT, 2018

(296 PAGES, 20 EUROS)

Connaissez-vous le dysprosium, l'indium, le néodyme, l'europium, le terbium...? Non, pourtant vous en avez probablement dans votre poche, car ils entrent dans la composition des smartphones.
Ces éléments sont des métaux rares, et sont au XXIe siècle l'équivalent de ce que furent le charbon et le pétrole aux siècles précédents: des ressources géostratégiques incontournables sur lesquelles s'appuie l'économie mondiale. De fait, sans eux pas d'éoliennes, pas de panneaux solaires, pas de voitures électriques, pas de monde numérique... ces piliers de la troisième révolution technologique prônée en 2011 par l'économiste américain Jeremy Rifkin et synonyme de révolution verte, écologique, compatible avec un monde durable. Vraiment? Guillaume Pitron, journaliste notamment pour *Le Monde diplomatique*, au terme de plusieurs années d'enquête, révèle le paradoxe qui se cache derrière ces métaux rares. De fait, leur exploitation, et l'absence de recyclage, en font des matières «sales», plus polluantes même que le trafic aérien. Un exemple: il faut purifier 1200 tonnes de roches pour obtenir un seul kilogramme de lutécium. C'est une des raisons qui expliquent la réticence de nombreux pays, notamment la France, à creuser leur propre sol. La conséquence est la position quasi monopolistique de la Chine quant à plusieurs de ces éléments cruciaux aujourd'hui. Des conflits, larvés ou non, sont une autre facette cachée de la ruée vers les métaux rares.
En fin de compte, la réalité écologique, économique et géopolitique de ces métaux rares a été très sous-estimée et nous expose à des déconvenues certaines. Nous ne sommes pas démunis, mais la première étape est de prendre conscience du problème. Ce livre est là pour ça.



Sur la piste animale

BAPTISTE MORIZOT

ACTES SUD, 2018

(208 PAGES, 21 EUROS)

Dans son précédent ouvrage, *Les Diplomates*, l'auteur, en prenant appui sur le retour du loup en France, invitait à inventer de nouvelles formes de diplomatie pour coexister avec la biodiversité. Dans son nouveau livre, il poursuit son chemin dans le monde animal, sur les traces d'autres espèces, tels les ours du parc Yellowstone, les panthères des neiges du Kirghizistan et les vers de terre d'un lombricomposteur! En suivant leur piste, en décryptant les signes qu'ils laissent de leur passage et leurs empreintes, Baptiste Morizot cherche à se fondre en eux, à voir par leurs yeux, à expérimenter le monde à leur façon.
On retrouve l'idée d'*Umwelt* (ou «Monde propre»), développée au début du XXe siècle par le biologiste allemand Jakob von Uexküll pour tenter de cerner le monde sensoriel d'une espèce donnée, chacune ayant une expérience spécifique de son environnement. Ces «visions du monde» sont-elles compatibles? Nous sont-elles accessibles?
En s'adonnant à un «pistage philosophique», l'auteur propose des éléments de réponse. Selon lui, nous devrions ainsi nous «enforester» (l'expression remonte aux coureurs de bois du Grand Nord canadien) pour mieux comprendre le monde vivant qui nous entoure et mieux cohabiter avec lui. Le lecteur découvre alors les vertus qu'il partage avec une panthère des neiges.

À VISITER



Le Cabinet de réalité virtuelle

Le Muséum national d'histoire naturelle, à Paris, et la Fondation Orange se sont associés pour proposer une expérience inédite: *Voyage au cœur de l'évolution* ou l'exploration en réalité virtuelle de l'arbre du vivant. Dans une des cinq stations équipées d'un dispositif HTC Vive, chaque participant est accompagné d'un médiateur qui le guide dans sa visite. Elle consiste en une plongée dans le vivant représenté sous la forme d'une sphère buissonnante réunissant plus de 450 espèces emblématiques, actuelles et fossiles, dans laquelle on navigue grâce aux interactions permises par la réalité virtuelle. Le spectateur découvre dans le *Jeu des parentés* des proximités parfois insoupçonnées entre espèces: par exemple, saviez-vous que le loup est plus proche du morse que du tigre? En mode *Exploration*, il peut même remonter jusqu'à l'origine de la vie il y a 3,5 milliards d'années. Il peut également «approcher de près» 26 espèces. Les aspects ludique et pédagogique se complètent pour mieux révéler l'unité du vivant, sa diversité, sa classification, ainsi que la place, toute relative, des humains. On découvre également l'impact de l'environnement sur l'histoire du vivant, au travers notamment des cinq grandes extinctions émaillant l'histoire de la Terre.

http://bit.ly/MNHN-CRV

À VOIR

Devenez chasseur de fossiles

Aimeriez-vous partir chercher des fossiles dans le désert de Gobi, en Mongolie ? C'est possible grâce à *Fossil Hunters of the Gobi*, une vidéo à 360 degrés que l'on doit au Muséum américain d'histoire naturelle, à New York. Il s'agit d'un documentaire immersif qui entremêle images d'archive (l'expédition du paléontologue Roy Andrews dans les années 1920) et témoignage d'un paléontologue actuel (Mike Novacek). Ce film, un épisode d'une série réalisée par l'institution américaine, s'appuie sur des milliers de documents qui ont été scannés et retravaillés pour nous transporter il y a plus d'un siècle, au cœur d'une importante expédition. C'est comme si vous y étiez !

https://vimeo.com/206627186

À ÉCOUTER

L'espace, et au-delà…

Dans *Les Chemins de la philosophie*, sur France Culture, Adèle Van Reeth recevait le 7 mars l'astrophysicien Aurélien Barrau, de l'université Grenoble-Alpes, dans le troisième volet d'une série de quatre émissions consacrées à l'espace. Ce fut pour eux l'occasion d'aborder des questions essentielles comme : l'espace a-t-il une réalité physique ? Est-il fini ou infini ? Plat ou courbe ? Comment la relativité a-t-elle changé notre compréhension de l'Univers ?

http://bit.ly/LCDLP-180307



À EXPLORER

Un nouveau spatioport en Poitou

Le meilleur point de départ pour un voyage dans l'espace et au-delà est-il Kourou en Guyane ? Baïkonour au Kazakhstan ? Cap Canaveral en Floride ? Et si vous essayiez plutôt le Futuroscope, près de Poitiers ? De fait le parc d'attraction dédié à l'image propose pour sa nouvelle saison 2018 plusieurs façons de s'envoler loin de la Terre. La première consiste à emboîter le pas du plus célèbre astronaute français grâce à *Dans les yeux de Thomas Pesquet*, un film de Pierre-Emmanuel Le Goff et Jürgen Hansen, en ultrahaute définition et avec un son spatialisé, projeté sur le plus grand écran d'Europe. En le suivant depuis son entraînement intensif jusqu'aux dernières minutes de son séjour dans la *Station spatiale internationale*, on découvre son quotidien, sa mission, les expériences scientifiques qu'il a menées à 400 kilomètres d'altitude, son éblouissement devant le spectacle offert par notre planète et son inquiétude quant à l'évidente fragilité de cette dernière. Même les spectateurs non férus d'aventure spatiale en ressortent émus, notamment par les grands moments que sont le décollage de la fusée et la sortie extravéhiculaire.

Pour prolonger l'exploration de l'espace, et du temps, rendez-vous à *Chocs cosmiques*. Là, allongé sur un fauteuil incliné vers l'écran hémisphérique qui recouvre la salle de ce planétarium, vous revivrez les grandes collisions qui ont façonné l'Univers et le Système solaire grâce aux images de la Nasa utilisées pour simuler les phénomènes cosmiques. Des collisions de galaxies jusqu'à la naissance de la Lune, créée par un corps de la taille de Mars qui a arraché à la terre naissante le matériau dont est fait notre satellite, on se rend compte que l'on est bien peu de chose, le résultat de contingences énormes. Un film qui nous rend humble !

Pour vous remettre de vos émotions, embarquez pour *L'Extraordinaire voyage*, élu en 2017 meilleure attraction d'Europe. Installé sur une plateforme volante, les pieds dans le vide, vous décollerez pour un tour du monde (le Taj Mahal, les pyramides d'Égypte, le Tibet…). La définition de l'image, la taille de l'écran, les effets de vent, de brume et d'odeurs, tout concourt à une immersion totale.

Si cela ne vous suffit pas, sachez qu'en 2019, le Futuroscope complétera son offre d'exploration spatiale en proposant au public d'entrer dans la peau d'un astronaute.

PLUS D'INFORMATIONS ICI : WWW.FUTUROSCOPE.COM

Le clown et le papillon



Némo est en danger. Rendu célèbre par le film d'animation *Le Monde de Némo*, le poisson-clown (*Amphiprion percula*) est menacé par la dégradation de son habitat, les récifs coralliens où il niche au sein d'anémones de mer. Pour assurer au mieux sa survie et sa protection, on doit connaître tous les détails concernant sa biologie. Geoffrey Jones, de l'université James Cook, à Townsville, en Australie, et ses collègues, se sont intéressés à la dispersion des larves de cette espèce, ainsi qu'à celle du poisson-papillon vagabond (*Chaetodon vagabundus*), une espèce moins inféodée à un habitat particulier, comme son nom l'indique.

Pendant deux ans, ils ont étudié huit sites, couvrant ensemble 10000 kilomètres carrés, au large de la Papouasie-Nouvelle Guinée. Résultats ? Pour le poisson-clown, la distance de dispersion moyenne est de 13 à 19 kilomètres, 90% des larves se retrouvant dans un rayon d'au plus 43 kilomètres. La dispersion est bien plus grande pour le poisson papillon. Les plans de sauvegarde de la biodiversité marine devront tenir compte de ces résultats pour être efficaces. ■

Cette photographie est extraite du blog Best of Bestioles : http://bit.ly/PLS-BOB

G. Almany *et al.*, Larval fish dispersal in a coral-reef seascape, *Nature Ecology & Evolution*, vol. 1(6), art. 148, 2017.



© Shutterstock.com/Rich Carey

L'homme de l'ananas

Louis le Normand, responsable du potager royal à l'époque de Louis XV, est le premier à avoir réussi à cultiver un ananas en France. L'exploit valait bien d'être immortalisé par un tableau !

En mai 2017, un ananas a défrayé la chronique. Ruairi Gray, étudiant à l'université Robert Gordon, à Aberdeen, en Écosse, assistait à une exposition organisée par son établissement. Potache, il eut l'idée de déposer un ananas sur un meuble. Le lendemain, il eut la surprise de voir le fruit non pas enlevé, mais recouvert d'une protection en verre: il avait accédé au statut d'œuvre d'art !

Cela faisait longtemps que le fruit n'avait pas eu les honneurs des artistes. Nous devons remonter à la fin du XVIIIe et au début du XIXe siècles pour le retrouver au centre de l'inspiration, notamment des peintres. La première représentation européenne connue de ce fruit est un dessin de Jacopo Ligozzi. L'ananas est aussi en majesté dans un tableau de 1675, du Hollandais Hendrick Danckerts et dans un autre, de 1735, du Français Jean-Baptiste Oudry (*voir page ci-contre*). Ce dernier, *Un ananas dans un pot, posé sur une plinthe de pierre,* est aujourd'hui intégré dans la décoration du Cabinet doré de Marie-Antoinette. Pourquoi l'ananas fut-il aussi inspirant ?

Les deux tableaux commémorent à chaque fois la réussite d'une acclimatation de la plante loin de ses terres naturelles. Ainsi, sur le tableau de Hendrick Danckerts, on voit le jardinier royal John Rose offrir au roi Charles II le premier ananas ayant été cultivé en Angleterre. De même, Jean-Baptiste Oudry célèbre le premier ananas issu des serres de Versailles, sous le règne de Louis XV.

L'ananas serait originaire du Paraguay et du Brésil. D'ailleurs son nom vient de *naná naná* ce qui en tupi-guarani (une langue indienne d'Amérique du Sud) signifie « parfum des parfums ». Christophe Colomb le goûta la première fois en 1493 en Guadeloupe et tenta d'en rapporter en Europe. Hélas, le temps de transport rendait le fruit impropre à la consommation. On dit que Charles Quint refusa d'y goûter !

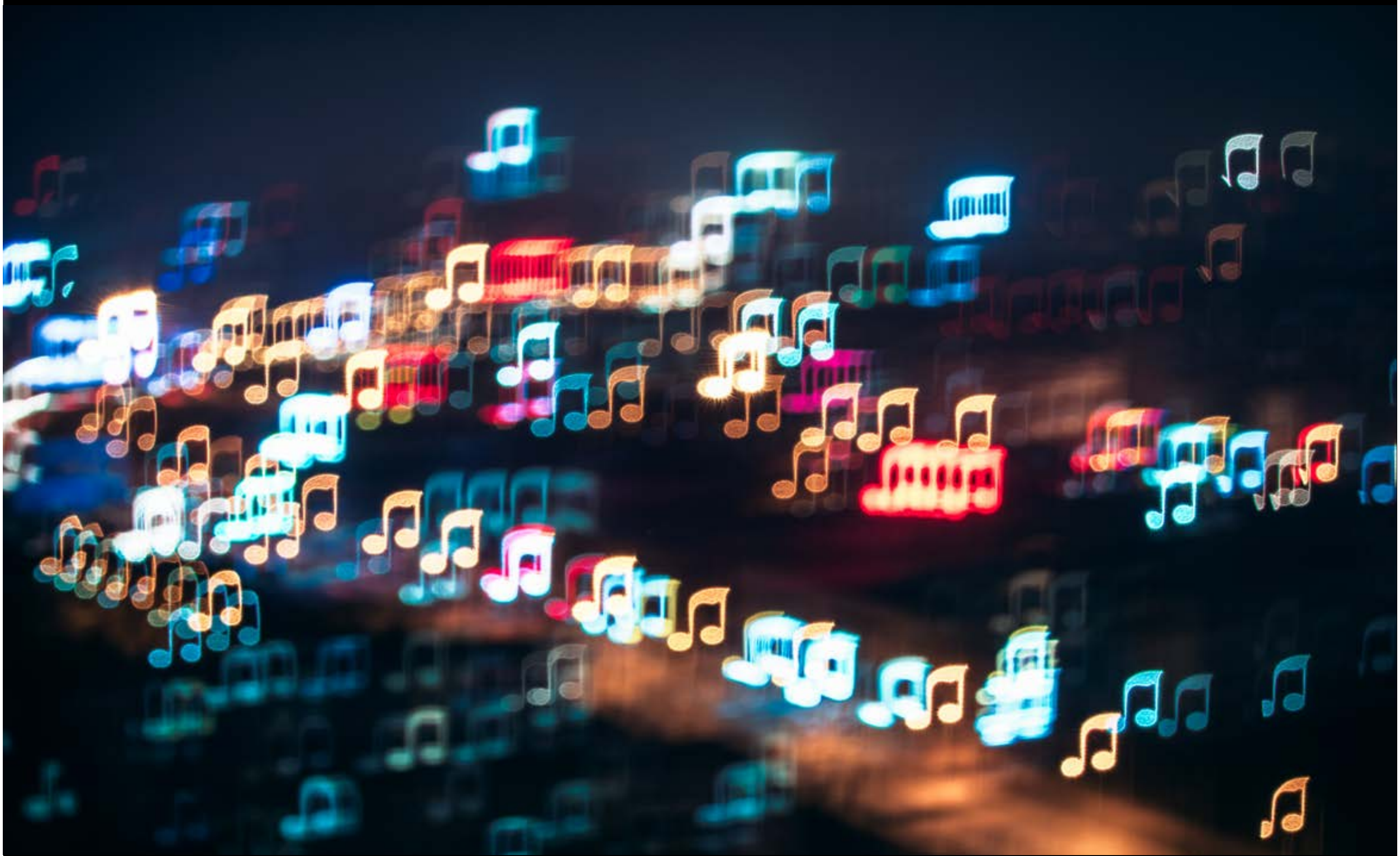
On dut attendre les exploits des jardiniers. L'ananas peint par Jean-Baptiste Oudry a été obtenu par Louis le Normand, responsable du potager royal. Il y parvint grâce à une serre dite hollandaise (basse et à toiture arrondie), chauffée avec du fumier, où poussaient également des caféiers ! Il fallut presque trois ans pour que le fruit parvienne à maturité, et l'histoire ne dit pas si son goût fut à la hauteur des espérances. Toujours est-il qu'on compta jusqu'à huit cents pieds d'ananas à Versailles ! Le « roi des fruits » était à l'époque un important signe extérieur de richesse et se devait de figurer sur les meilleures tables. Désormais déchu, il n'est plus bon qu'à faire des blagues... ■



Un ananas dans un pot, posé sur une plinthe de pierre, de Jean-Baptiste Oudry, célèbre le premier ananas ayant poussé dans les serres royales de Versailles.

PROCHAIN HORS-SÉRIE

en kiosque le 11 juillet 2018



Dinosaures, nœuds, trous noirs, hasard, diamants, cœur, langues, quantique, mémoire, couleurs, virus, climat, Gaulois, mammouths, sphère, quantique, microbiote, Alexandre le Grand... cela fait vingt-cinq ans que les *Hors-Séries* font pour vous, tous les trimestres, le tour d'une question scientifique importante. Le prochain sera le numéro 100 ! Nous fêterons ensemble cet anniversaire...

EN MUSIQUE !

Achevé d'imprimer chez Roto Aisne (02) – N° d'imprimeur N° 18/03/0020 – N° d'édition : M0770699-01 – Dépôt légal : juillet 2018.
Commission paritaire n° 0917K82079 du 19-09-02 – Distribution : Presstalis – ISSN 1 246-7685 – Directeur de la publication et gérant : Frédéric Mériot.